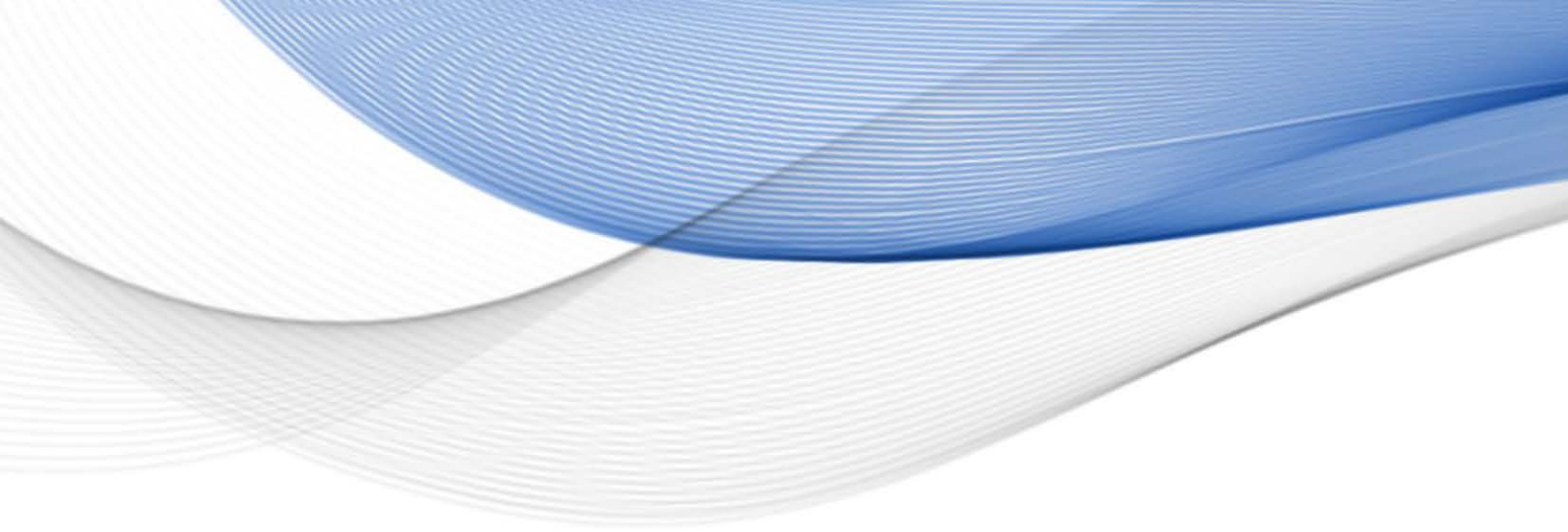




Enkorafenib (Braftovi[®]) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Odpowiedź na pismo DWOK.4131.1.2026.8.KG z dnia 6 lutego 2026 r.

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.

ul. Mickiewicza 12/2A

01-517 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze DWOK.4131.1.2026.8.KG z dnia 6 lutego 2026 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad. 1 Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych aktualnej, uzgodnionej wersji programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Należy zwrócić uwagę, że aflibercept był uwzględniony w programie lekowym B.4 zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r., obowiązującym od października 2025 r., natomiast w aktualnym PL, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r., aflibercept nie jest uwzględniony w programie lekowym B.4. Zmiana ta wynika ze zmiany kategorii dostępności refundacyjnej afliberceptu - z programu lekowego B.4 do katalogu chemioterapii w ramach załącznika nr C.110.

Odpowiedź:

W uzupełnionym dokumencie analizy problemu decyzyjnego zaktualizowano uzgodnioną wersję programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.

W ramach analiz wnioskodawca nie uwzględnił niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jako technologii alternatywnej stosowanej w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR), pomimo że taka opcja terapeutyczna jest przewidziana w obowiązującym programie lekowym dla pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej, zawierającej fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem (§ 3-6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii pacjenci z potwierdzoną cechą MSI-H/dMMR byli włączani do badania klinicznego i stanowili odpowiednio 9% populacji w ramieniu badanym oraz 5% w ramieniu kontrolnym. Dodatkowo w przytoczonym przez Wnioskodawcę badaniu efektywności praktycznej Ambrosini 20241 około 30% nowotworów z mutacją BRAF-mt wykazuje deficyt mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR) lub fenotyp wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H).

Powyższe dane wskazują na istotny udział populacji MSI-H/dMMR wśród pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, co uzasadnia uwzględnienie tej podgrupy w analizie porównawczej. W związku z tym zasadne jest ponowne przeprowadzenie analizy technologii alternatywnych z uwzględnieniem terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jako adekwatnego komparatora dla pacjentów z MSI-H/dMMR w II i kolejnych liniach leczenia, zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego.

Odpowiedź:

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E - tj. populacji definiowanej biomarkerem BRAF V600E, dla której technologia wnioskowana stanowi leczenie ukierunkowane molekularnie. Terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest technologią z natury przypisaną do

odrębnej populacji klinicznej - pacjentów z mCRC z MSI-H/dMMR - i jest pozycjonowana w algorytmach leczenia jako **immunoterapia oparta o biomarker MSI-H/dMMR, niezależnie od statusu BRAF**. W konsekwencji, postulowane przez AOTMiT włączenie niwolumabu + ipilimumabu jako komparatora w analizach dla technologii ukierunkowanej na BRAF V600E prowadziłoby do mieszania dwóch odrębnych ścieżek terapeutycznych (ukierunkowana na BRAF V600E vs immunoterapia biomarkerowa) oraz do konstruowania porównania, które nie odpowiada podstawowemu pytaniu decyzyjnemu wnioskowanej technologii w populacji BRAF V600E.

W aktualnych wytycznych klinicznych immunoterapia oparta o inhibitory punktów kontrolnych jest preferowaną strategią leczenia w populacji MSI-H/dMMR, a decyzja o jej zastosowaniu wynika z predykcyjnej wartości biomarkera MSI-H/dMMR. Jednocześnie, w populacji mCRC z mutacją BRAF V600E standardową opcją leczenia ukierunkowanego molekularnie w kolejnych liniach jest leczenie oparte o inhibicję BRAF w skojarzeniu z terapią anti-EGFR. Z punktu widzenia klinicznego kluczowe jest, iż status MSI-H/dMMR nie stanowi przesłanki do preferowania encorafenibu (z anti-EGFR) ponad immunoterapią u pacjentów MSI-H/dMMR. Innymi słowy: pacjent MSI-H/dMMR jest kwalifikowany przede wszystkim do immunoterapii z racji MSI-H/dMMR, natomiast leczenie ukierunkowane na BRAF V600E (encorafenib + anti-EGFR) pozostaje strategią typowo właściwą dla populacji BRAF V600E (w praktyce klinicznej w zdecydowanej większości MSS), albo opcją sekwencyjną po immunoterapii lub w sytuacji jej braku/możliwości zastosowania. Zwracamy uwagę, że **nie istnieją wskazania kliniczne ani rekomendacje**, które uzasadniałyby preferowanie encorafenibu u pacjentów MSI-H/dMMR w sposób, który czyniłby niwolumab + ipilimumab właściwym, rutynowym „komparatorem” w analizie technologii ukierunkowanej na BRAF V600E. Taki dobór komparatora nie odzwierciedla praktyki klinicznej, w której immunoterapia jest pierwszoplanowa w MSI-H/dMMR.

Jak wskazała sama AOTMiT, w badaniu rejestracyjnym technologii wnioskowanej odsetek pacjentów MSI-H/dMMR był niewielki (rzędu kilku-kilkunastu procent, różnie w ramionach). Zwracamy uwagę, że przy tak małej liczebności podgrupy MSI-H/dMMR:

- nie jest możliwe uzyskanie stabilnych i wiarygodnych estymacji efektu leczenia w tej podgrupie,
- nie jest możliwe przeprowadzenie metodologicznie rzetelnego porównania pośredniego (w tym dopasowań/ważenia) z danymi badań immunoterapii, z uwagi na brak mocy statystycznej, wysokie ryzyko błędu losowego oraz nieakceptowalną niepewność.

W konsekwencji, żądanie AOTMiT przeprowadzenia „analizy porównawczej” obejmującej niwolumab + ipilimumab dla podgrupy MSI-H/dMMR w ramach oceny technologii ukierunkowanej na BRAF V600E oznaczałoby **wymuszenie analizy, która z definicji byłaby niewiarygodna**, a jej wynik (niezależnie od kierunku - tj. wykazania przewagi którejkolwiek z technologii lub ich równorzędności) obciążony skrajną niepewnością i niezdolny do wspierania decyzji refundacyjnej.

AOTMiT przywołuje dane sugerujące istotny udział MSI-H/dMMR wśród pacjentów BRAF V600E. Zwracamy uwagę, że:

- rozkład częstości MSI-H/dMMR w BRAF V600E jest zróżnicowany pomiędzy populacjami i źródłami danych (np. w badaniu BEACON było to mniej niż 10% populacji),
- sama częstość współwystępowania nie przesądza o zasadności traktowania terapii immunokompetentnej jako komparatora dla terapii ukierunkowanej na BRAF V600E w tej samej analizie, ponieważ o wyborze leczenia w MSI-H/dMMR decyduje biomarker MSI-H/dMMR oraz odrębny algorytm kliniczny.

Innymi słowy, nawet jeśli w populacji BRAF V600E występuje pewien odsetek MSI-H/dMMR, nie oznacza to automatycznie, że w analizie technologii ukierunkowanej na BRAF V600E należy konstruować porównanie z immunoterapią MSI-H/dMMR jako równorzędnym komparatorem. Prowadziłoby to do metodologicznie niepoprawnego zestawienia technologii przeznaczonych do innych algorytmów leczenia.

W świetle powyższego stoimy na stanowisku, że postulat AOTMiT dotyczący uwzględnienia niwolumabu + ipilimumabu jako adekwatnego komparatora dla podgrupy MSI-H/dMMR w ramach analiz dla wniosku dotyczącego mCRC z mutacją BRAF V600E **jest bezzasadny**, ponieważ:

- nie odpowiada właściwemu pytaniu decyzyjnemu wniosku (populacja BRAF V600E vs populacja MSI-H/dMMR),
- nie odzwierciedla pozycjonowania klinicznego: w MSI-H/dMMR preferowana jest immunoterapia, a nie encorafenib; brak podstaw do preferowania encorafenibu w MSI-H/dMMR,
- nie jest możliwe wykonanie wiarygodnego porównania w podgrupie MSI-H/dMMR z uwagi na marginalną liczebność tej podgrupy w badaniu rejestracyjnym oraz skrajną niepewność estymacji,
- włączenie takiego komparatora prowadzi do mieszania odrębnych ścieżek terapeutycznych i ryzyka błędnych wniosków HTA.

Ad. Obecnie lek Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem jest dostępny w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8), jednak nie zostało to uwzględnione w analizach ekonomicznej, ani w analizie wpływu na budżet (BIA). Brak uwzględnienia aktualnej ścieżki finansowania może prowadzić do zawyżenia inkrementalnych kosztów oraz braku odzwierciedlenia rzeczywistych wydatków płatnika publicznego. Zasadne jest uzupełnienie analiz o dane dotyczące stosowania technologii w ramach RDTL.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że uwzględnienie faktu dostępności leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) pozostaje bez wpływu na założenia analizy ekonomicznej, której celem jest pokazanie wyników wnioskowanej terapii na tle **innych** refundowanych terapii (porównywanie wnioskowanej technologii refundowaną z ramach PL z wnioskowaną technologią w ramach RDTL jest bezzasadne z punktu widzenia analizy efektywności

kosztów). Zgodnie z sugestią AOTMiT w scenariuszu obecnym uwzględniono koszty enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem dostępnego w ramach RDTL. Ze względu na ograniczoną ilość danych (dane dt. RDTL nie są publikowane w przestrzeni publicznej a ze względu na ograniczenia czasowe nie było możliwości uzyskania tych danych od NFZ) szacunki dt. kosztów są uproszczone i opierają się na informacji pozyskanej od wnioskodawcy

Ad. Frukwentynib wg wytycznych klinicznych rekomendowany jest od 3. linii leczenia, dodatkowo regorafenib i frukwentynib refundowane są od 3. linii leczenia. Zasadnym zatem jest uwzględnienie podziału komparatorów w zależności od linii leczenia oraz odpowiednie dostosowanie przeprowadzonych analiz, tak aby odzwierciedlały one rzeczywiste warunki refundacyjne i kliniczne.

Odpowiedź:

Badanie BEACON CRC, stanowiące podstawowe źródło danych klinicznych dla enkorafenibu z cetuksymabem, obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E leczonych m.in. w drugiej i kolejnych liniach terapii (2+ linia). W związku z tym populacja analizowana w niniejszym wniosku odpowiada zakresowi wskazania klinicznego technologii wnioskowanej, tj. chorym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.

Należy również podkreślić, że w badaniu BEACON CRC wyniki skuteczności encorafenibu z cetuksymabem raportowano dla całej populacji pacjentów leczonych w 2+ linii, natomiast nie przedstawiono kompletnych wyników OS i PFS w podgrupie pacjentów leczonych w ≥ 3 linii terapii. W konsekwencji brak jest wiarygodnych danych umożliwiających przeprowadzenie metodycznie poprawnej oceny skuteczności technologii wnioskowanej w ściśle zdefiniowanej populacji 3. linii leczenia oraz skonstruowanie porównań z komparatorami stosowanymi głównie od 3. linii.

Jednocześnie należy wskazać, że niektóre komparatory, takie jak regorafenib oraz frukwentynib, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz warunkami refundacji w Polsce, są stosowane przede wszystkim w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. Wskazania refundacyjne posługują się jednak sformułowaniem „3. lub kolejne linie” lub „po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia”, co odzwierciedla fakt, że w praktyce klinicznej późne linie terapii stanowią ciągły etap leczenia, w którym możliwe są różne sekwencje terapeutyczne.

Dostępne badania kliniczne dla regorafenibu i frukwentynibu zostały przeprowadzone głównie w populacjach pacjentów intensywnie wcześniej leczonych (≥ 3 linia), natomiast brak jest danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie skuteczności tych terapii w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E w 2. linii leczenia. W konsekwencji nie jest możliwe metodycznie poprawne różnicowanie komparatorów wyłącznie na podstawie numeru linii w obrębie populacji 2+.

Ad. Analiza kliniczna nie jest spójna z analizą ekonomiczną.

W ramach AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego enkorafenibu + cetuksymabu względem FOLFIRI. Ponadto, ze względu na brak badań/danych wskazano na brak możliwości wykonania porównania pośredniego z FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, regorafenib.

Jednocześnie w AE przeprowadzono CUA wykorzystując w zakresie skuteczności wyniki porównania pośredniego (dla porównań z FOLFIRI/FOLFOX, triflurydyna + typiracyl, regorafenib) oraz wyniki badania FIRE-3 dla porównań z FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab. Jednocześnie w zakresie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane z pojedynczych badań zidentyfikowanych dla poszczególnych interwencji w ramach przeglądu systematycznego.

Należy podkreślić, że różnice w zakresie skuteczności wykorzystane w modelowaniu dla porównań z FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; regorafenib nie zostały ujęte w AKL. Natomiast w zakresie analizy bezpieczeństwa, w AKL zestawiono jedynie dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z badania BEACON (brak jest analizy różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych).

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiamy wyjaśnienie przyjętego podejścia oraz doprecyzowanie relacji pomiędzy dowodami klinicznymi a założeniami wykorzystanymi w modelu ekonomicznym.

Zakres analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z restrykcyjnymi kryteriami włączenia:

- populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E;
- linia leczenia: II i kolejne;
- typ badania: RCT lub badania umożliwiające wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego.

W wyniku przeglądu systematycznego:

- porównanie pośrednie było możliwe wyłącznie dla schematu FOLFIRI (z wykorzystaniem danych BEACON CRC oraz Peeters 2015);
- dla pozostałych komparatorów (FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, regorafenib, frukwintynib) nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria umożliwiające wykonanie porównania pośredniego w populacji BRAF V600E.

AKL jednoznacznie wskazuje na brak możliwości wykonania wiarygodnego ITC dla tych komparatorów.

Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej

Model ekonomiczny został opracowany w celu umożliwienia porównania technologii wnioskowanej z komparatorami finansowanymi w polskiej praktyce klinicznej. W związku z ograniczoną dostępnością danych klinicznych dla populacji BRAF V600E, przyjęto następujące podejścia:

Komparator	Źródło skuteczności w AE	Charakter danych
FOLFIRI	Wyniki porównania pośredniego (BEACON + Peeters 2015)	Spójne z AKL
FOLFOX	Przyjęto równoważność skuteczności z FOLFIRI	Założenie W bezpośrednim badaniu randomizowanym porównującym schematy FOLFIRI vs FOLFOX4 u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej, zarówno w zakresie czasu do progresji choroby (TTP: 7 vs 7 miesięcy), jak i przeżycia całkowitego (OS: 14 vs 15 miesięcy, różnice nieistotne statystycznie) ¹ . Podobnie, w badaniu sekwencyjnym GERCOR kolejność zastosowania schematów opartych na irinotekanie i oksaliplatynie (FOLFIRI→FOLFOX6 vs FOLFOX6→FOLFIRI) nie wpływała na przeżycie całkowite (mediana OS: 21,5 vs 20,6 miesiąca; p=0,99) ² . Wyniki te wskazują, że oba schematy chemioterapii stanowią porównywalne opcje terapeutyczne, a wybór schematu zależy głównie od profilu toksyczności i czynników klinicznych. Powyższe potwierdza zasadność przyjętego w modelu ekonomicznym założenia o równoważnej skuteczności schematów FOLFIRI i FOLFOX, w związku z czym skuteczność przypisana w analizie dla FOLFIRI może zostać uznana za adekwatne przybliżenie skuteczności schematu FOLFOX.
Triflurydyna + tipiracyl	Przyjęto równoważność z FOLFIRI	Założenie konserwatywne W warunkach braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie skuteczności regorafenibu, triflurydyny + tipiracylu oraz frukwintynibu w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E w 2+ linii leczenia, w modelu ekonomicznym przyjęto założenie równoważności skuteczności tych komparatorów względem FOLFIRI. W badaniu Peeters 2010 ³ (II linia mCRC) mediana OS dla ramienia FOLFIRI wynosiła 12,5 miesiąca, a mediana PFS 3,9 miesiąca. Dla porównania, w badaniach rejestracyjnych terapii stosowanych głównie w późniejszych liniach leczenia - regorafenibu (CORRECT ⁴), triflurydyny + tipiracylu (RECOURSE ⁵) oraz frukwintynibu (FRESCO-2 ⁶) - mediany OS wynosiły odpowiednio 6,4; 7,1 oraz 7,4 miesiąca, przy medianach PFS rzędu 1,9; 2,0 oraz 3,7 miesiąca.
Regorafenib		
Frukwintynib		

¹ Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. 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 (GOIM). J Clin Oncol. 2005;23(22):4866-4875.

² Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229-237.

³ Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(31):4706-4713.

⁴ Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013;381(9863):303-312.

⁵ Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer (RECOURSE). The New England Journal of Medicine. 2015;372(20):1909-1919.

⁶ Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Sobrero AF, Yao J, Falcone A, et al. Frukintynib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): a global, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023;402(10397):41-53.

Komparator	Źródło skuteczności w AE	Charakter danych
		W związku z ograniczonymi bezwzględnymi korzyściami klinicznymi obserwowanymi dla tych terapii oraz brakiem danych specyficznych dla populacji BRAF V600E, przyjęcie skuteczności tych komparatorów na poziomie FOLFIRI należy interpretować jako konserwatywne założenie modelowe, potencjalnie zawyżające efekty zdrowotne przypisane komparatorom.
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Transfer wyników z badań w populacji KRAS-WT (FIRE-3 i inne)	Analiza eksploracyjna Transfer danych z badań w populacjach zbliżonych (KRAS-WT, I linia leczenia).
FOLFIRI + aflibercept	Przyjęto równoważność z bewacyzumabu z afliberceptem (na podstawie danych z literatury)	Założenie Przegląd literatury i analiza pośrednia opublikowane w 2017 r. wykazały równoważność bewacyzumab i afliberceptu stosowanych z chemioterapią w drugiej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego ⁷ . Powyższe potwierdza zasadność przyjętego w modelu ekonomicznym założenia o równoważnej skuteczności schematów FOLFIRI + bewacyzumab i schematu FOLFIRI + aflibercept.
Triflurydyna + tipiracyl + bewacyzumab		Założenie Brak danych umożliwiających oszacowanie skuteczności triflurydyna + tipiracyl + bewacyzumab w populacji BRAF V600E w 2+ linii leczenia. W modelu przyjęto techniczne założenie równoważności skuteczności względem FOLFIRI + bewacyzumab, ponieważ w obu strategiach kluczowym elementem jest zastosowanie inhibitora VEGF, a brak jest wiarygodnych danych pozwalających różnicować efekty kliniczne w populacji docelowej. Założenie konserwatywne.

FOLFOX4 i FOLFOX6 stanowią różne warianty schematu FOLFOX (5-FU/Leucovorin/oksaliplatyna), stosowane w badaniach klinicznych oraz praktyce leczenia mCRC. Różnice między nimi dotyczą głównie sposobu podania 5-FU i profilu toksyczności, natomiast oba są uznawane za porównywalne schematy oksaliplatynowe.

Podkreślenia wymaga, że:

- Jedynym rzeczywistym porównaniem pośrednim wykonanym w populacji zgodnej z AKL było porównanie z FOLFIRI.
- Dla pozostałych komparatorów zastosowano konserwatywne założenia równoważności skuteczności lub transfer danych z badań w populacjach zbliżonych (KRAS-WT, I linia leczenia).
- Przyjęte założenia miały charakter ostrożny i nie prowadziły do przeszacowania efektu technologii wnioskowanej.

W szczególności w przypadku inhibitorów VEGF:

- Nie zidentyfikowano badań w populacji BRAF V600E w II+ linii.
- Wykorzystano dane z badań porównujących cetuksymab z bewacyzumabem (np. FIRE-3⁸) w populacji KRAS-WT. Należy zauważyć, że mutacje KRAS i BRAF występują

⁷ Zhang J, Cai Y, Hu H, Ling J, Xiao J, Deng Y. Bevacizumab, Aflibercept or Ramucirumab combined with chemotherapy as second-line treatment for metastatic colorectal cancer following progression with Bevacizumab in first-line therapy: A systematic review and indirect comparison. *Journal of Clinical Oncology*. 2015/05/20 2015;33(15_suppl):e14601-e14601.

⁸ Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. 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. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065-75.

zazwyczaj w sposób wzajemnie wykluczający się, a pacjenci z mutacją BRAF w większości przypadków mają status KRAS WT [Morkel 2015⁹]. W tym kontekście populacje te można uznać za częściowo nakładające się biologicznie.

- Przyjęto konserwatywne założenie, że korzyści ramienia kontrolnego BEACON CRC są co najmniej porównywalne z FOLFIRI + inhibitor VEGF.

Bezpieczeństwo

W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpieczeństwa dla populacji BRAF V600E, ze względu na brak raportowania wyników podgrupowych w zidentyfikowanych badaniach (w badaniu Peeters 2015 nie raportowano oddzielnych danych bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z mutacją BRAF).

W modelu ekonomicznym, w celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, uwzględniono dane raportowane w badaniach, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej, ponieważ były oceniane w innej linii leczenia niż wnioskowana, nie raportowały wyników w populacji BRAF V600E czy też zawierały bardzo mały odsetek takich pacjentów (również bez podania wyników dla tej grupy):

- FIRE-3⁸ (chemioterapia + bewacyzumab) – badanie dotyczące I linii leczenia pacjentów z mutacją KRAS-wt;
- RAISE¹⁰ (FOLFIRI/FOLFOX) – badanie pacjentów z mutacją KRAS (KRAS MT) oraz pacjentów z KRAS typu dzikiego (KRAS-wt), wykorzystano dane dla pacjentów z KRAS-wt;
- Van Cutsem 2012¹¹ (FOLFIRI + aflibercept) – badanie obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w drugiej linii leczenia, po wcześniejszej terapii opartej na oksaliplatynie. Populacja badania nie była selekcjonowana względem statusu mutacji BRAF, a wyniki dla podgrupy BRAF V600E nie były raportowane;
- SUNLIGHT¹² (triflurydyna + typiracyl i triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab) – badanie obejmowało pacjentów z refrakcyjnym mCRC, którzy wcześniej otrzymali do dwóch linii standardowej chemioterapii. Badanie nie selekcjonowało pacjentów pod

⁹ Morkel M, Riemer P, Bläker H, Sers C. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. *Oncotarget*. 2015 Aug 28;6(25):20785-800.

¹⁰ Obermannová R, Van Cutsem E, Yoshino T, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T, Garcia Alfonso P, Portnoy D, Cohn A, Yamazaki K, Clingan P, Lonardi S, Kim TW, Yang L, Nasroulah F, Tabernero J. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol*. 2016 Nov;27(11):2082-2090.

¹¹ Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.

¹² Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poreau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1657-1667.

względem mutacji BRAF i nie raportowało wyników specyficznych dla tej podgrupy (w badaniu około 4% pacjentów miało mutacje BRAF);

- CORRECT⁴ (regorafenib) – obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego wcześniej leczonych standardowymi terapiami. Populacja nie była molekularnie selekcjonowana pod kątem mutacji BRAF V600E, a odsetek takich pacjentów był marginalny (około 3%) i nie raportowano wyników dla tej podgrupy;
- FRESCO-2 (frukwintynib) – obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, wcześniej leczonych wszystkimi standardowymi opcjami terapeutycznymi (w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapią anti-VEGF oraz terapią anti-EGFR u chorych z RAS-WT), u których doszło do progresji choroby lub stwierdzono nietolerancję triflurydyny-typiracylu bądź regorafenibu. Populacja badania nie była selekcjonowana pod kątem mutacji BRAF V600E, odsetek pacjentów z tą mutacją był jedynie marginalny (około 2,5%), a wyników dla tej podgrupy nie raportowano.

Uwzględnienie danych bezpieczeństwa w AE miało wyłącznie charakter kosztowy i nie stanowiło podstawy do wnioskowania o przewadze klinicznej którejkolwiek z technologii. W modelu ekonomicznym nie uwzględniono dekrementów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, w związku z powyższym profil bezpieczeństwa nie wpływa na wartość QALY. Ponadto udział kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w całkowitych kosztach terapii poszczególnych komparatorów jest znikomy, tj. wynosi około 4%.

Wyjaśnienie spójności między AKL a AE

Niespójność wskazana w uwadze wynika z faktu, że:

- AKL ograniczała się do dowodów umożliwiających formalne porównanie kliniczne w populacji BRAF V600E,
- AE - w celu umożliwienia porównania z komparatorami finansowanymi - wymagała przyjęcia dodatkowych założeń modelowych w sytuacji braku bezpośrednich dowodów.

W AE doprecyzowano, że: porównanie z FOLFIRI stanowi jedyne formalne porównanie kliniczne, a pozostałe porównania mają charakter modelowy i opierają się na założeniach równoważności skuteczności lub transferze danych z populacji zbliżonych. Model ekonomiczny nie generuje nowych dowodów klinicznych - w przypadku braku danych w AKL przyjęto neutralne założenia modelowe, które nie stanowią wnioskowania o przewadze klinicznej którejkolwiek z technologii. Wpływ części przyjętych założeń przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Ad. 2 W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

2.1 Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 30.09.2025 r.

- a. APD: wytyczne (ESMO 2025) opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w APD (26.08.2025 r.) a datą złożenia wniosku

Odpowiedź:

W uzupełnionym dokumencie analizy problemu decyzyjnego zaktualizowano wytyczne ESMO 2025.

- b. AKL: opracowanie wtórne: Guo 2025.

Wyniki metanaanalizy sieciowej Guo 2025 powinny zostać również omówione w zakresie wyników oraz zastosowanej metodologii w odniesieniu do przedłożonej przez wnioskodawcę AKL, w tym wskazany w AKL brak możliwości wykonania porównań pośrednich dla większości uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą konieczności omówienia opracowania wtórnego Guo 2025 w AKL wyjaśniamy, że publikacja ta została przeanalizowana, jednak jej charakter metodologiczny oraz zakres populacyjny nie pozwalają na wykorzystanie jej wyników jako podstawy do przeprowadzenia wiarygodnych porównań pośrednich w populacji docelowej niniejszego wniosku.

Niejednorodność populacji względem populacji docelowej

Publikacja Guo 2025 stanowi szeroką sieciową metaanalizę obejmującą heterogeniczne populacje pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w tym m.in.:

- MSI-H/dMMR,
- RAS wild-type,
- BRAF V600E,
- KRAS G12C,
- różne linie leczenia.

Autorzy wprost wskazują, że przyjęto założenie braku różnic w charakterystyce pacjentów pomiędzy badaniami („*we assume that there is no difference in patient characteristics between the included studies*”), co jest szczególnie problematyczne w raku jelita grubego, gdzie skuteczność immunoterapii i terapii celowanych silnie zależy od biomarkerów oraz linii leczenia.

Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (np. pembrolizumab) wykazuje istotną skuteczność kliniczną przede wszystkim w populacji pacjentów z MSI-H/dMMR, co potwierdzono w badaniu KEYNOTE-177 oraz innych analizach dotyczących tej podgrupy chorych^{13,14}. Z kolei zastosowanie przeciwciał anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab)

¹³ André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207-2218.

¹⁴ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *N Engl J Med*. 2017;377:2500-2501.

ogranicza się do pacjentów z nowotworami typu RAS wild-type, gdyż w przypadku mutacji RAS nie obserwuje się korzyści terapeutycznych¹⁵. Ponadto mutacja BRAF V600E definiuje odrębną populację o niekorzystnym rokowaniu oraz specyficznej wrażliwości na leczenie ukierunkowane molekularnie, co stanowi podstawę stosowania skojarzenia encorafenibu z cetuksymabem, ocenionego w badaniu BEACON CRC¹⁶. W konsekwencji porównania pośrednie obejmujące heterogeniczne populacje biomarkerowe (MSI-H vs MSS, RAS/BRAF/KRAS) oraz różne linie leczenia mogą prowadzić do naruszenia założenia porównywalności w analizach sieciowych i ograniczać możliwość ich zastosowania w populacji docelowej niniejszej oceny.

Brak odrębnego raportowania wyników dla populacji BRAF V600E

Chociaż w sieci ujęto badanie BEACON CRC (ENC-BIN-CET / ENC-CET), wyniki nie są prezentowane jako niezależna analiza dedykowana wyłącznie populacji BRAF V600E, lecz jako element szerokiej sieci obejmującej inne populacje biomarkerowe i kliniczne.

W konsekwencji: oszacowania efektów względnych są częściowo oparte na porównaniach pośrednich przez węzły obejmujące populacje o odmiennym rokowaniu i mechanizmie działania terapii, nie ma możliwości wyodrębnienia zamkniętej, spójnej sieci porównań wyłącznie dla populacji BRAF V600E.

Tym samym publikacja nie rozwiązuje wskazanego w AKL problemu braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnych porównań pośrednich dla większości technologii opcjonalnych w populacji docelowej.

Metodologiczne ograniczenia sieci w kontekście AKL

Dodatkowo należy wskazać, że w Guo 2025:

- różne schematy chemioterapii zostały połączone w jedną kategorię porównawczą („chemo”)
- część węzłów terapeutycznych reprezentowana jest przez pojedyncze badania,
- ranking skuteczności opiera się w dużej mierze na porównaniach pośrednich między populacjami o odmiennym statusie molekularnym.

Publikacja Guo 2025 ze względu na:

- brak jednorodności populacji,
- brak odrębnego raportowania wyników wyłącznie dla BRAF V600E,
- ograniczenia metodologiczne sieci w kontekście populacji docelowej,

¹⁵ Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-1034.

¹⁶ Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:1632-1643.

nie stanowi podstawy do przeprowadzenia dodatkowych wiarygodnych porównań pośrednich ani nie zmienia wniosków przedstawionych w AKL dotyczących braku możliwości wykonania takich analiz dla większości technologii opcjonalnych.

Ad. Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych (m. in. NCCN 5.2025), rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź:

W uzupełnionym dokumencie analizy problemu decyzyjnego zaktualizowano wytyczne NCCN 2025 oraz rekomendacje refundacyjne.

Ad. W APD na str. 43 w tabeli 11 wskazano, iż „ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki”. Należy doprecyzować, że status „dodatkowego monitorowania” nie jest równoznaczny z nałożeniem dodatkowych warunków dopuszczenia do obrotu. W ChPL Braftovi nie wskazano specyficznych dodatkowych zadań wpisanych jako warunek decyzji o dopuszczeniu do obrotu. Obowiązki dotyczące składania PSUR oraz realizacji RMP stanowią standardowe wymogi i nie są traktowane jako dodatkowe warunki w rozumieniu indywidualnych, nadzwyczajnych zobowiązań.

Odpowiedź:

Zapis uwzględniony w APD miał charakter nieprecyzyjny i stanowił błąd edycyjny. Zapis skorygowano.

Ad. 3 W ramach analizy klinicznej (AKL) (§ 4 Rozporządzenia):

3.1 Przegląd systematyczny nie spełnia kryteriów określonych w § 4 ust. 3 pkt 1-6 Rozporządzenia w zakresie porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Uzasadnienie:

W związku z brakiem dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej interwencji ze wszystkimi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, Wnioskodawca powinien przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych dla wszystkich komparatorów, a w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego - przedstawić zestawienie dostępnych wyników.

Odpowiedź:

Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone dla wszystkich technologii opcjonalnych zgodnie z PICOS i strategią przedstawioną w Aneksie 1. W wyniku tego wyszukiwania:

- zidentyfikowano pełen zestaw publikacji dotyczących każdej z technologii opcjonalnych,
- większość prac nie spełniała kryteriów włączenia, w szczególności ze względu na brak raportowania wyników dla populacji BRAF V600E lub marginalną liczebność tej podgrupy (np. Shitara 2016: 5 pacjentów BRAF; Innocenti 2020: 5 pacjentów BRAF),

- tylko jedno badanie (Peeters 2015) zawierało dane możliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim.

Dokument AKL został uzupełniony o oddzielne podrozdziały (5.2.1-5.2.9) dotyczące każdej z technologii opcjonalnych wskazanej w PICOS. W każdym podrozdziale przedstawiono: wyniki wyszukiwania, jednoznaczną informację o braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego oraz uzasadnienie braku danych, w tym wskazanie zidentyfikowanych prac z niewystarczającą liczebnością subpopulacji BRAF.

Powyższe uzupełnienia zapewniają pełną transparentność procesu przeglądu systematycznego oraz zgodność analizy klinicznej z wymaganiami Rozporządzenia.

Ad. 3.2 Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Decyzja NICE dotycząca równoważności skuteczności cetuksymabu i panitumumabu, przedstawiona w raporcie TA439, odnosi się do leczenia w pierwszej linii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z genem RAS typu dzikiego (RAS WT). W raporcie tym nie przedstawiono dowodów pozwalających na ekstrapolację tego założenia na populację pacjentów z mutacją BRAF V600E. W związku z powyższym, przyjęcie założenia o równoważności skuteczności cetuksymabu i panitumumabu w populacji z mutacją BRAF V600E należy uznać za nieuzasadnione w świetle przedstawionych danych.

Odpowiedź:

W dokumencie NICE, dotyczącym populacji chorych na przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E (raport TA668¹⁷), Komitet odwołał się do wcześniejszych ustaleń NICE (TA439), zgodnie z którymi cetuksymab i panitumumab charakteryzują się równoważną skutecznością w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów z guzem RAS typu dzikiego (RAS WT). Jednocześnie wskazano, że w odniesieniu do populacji z mutacją BRAF eksperci kliniczni oraz kierownik kliniczny NHS England (Cancer Drugs Fund) uznali, iż oba przeciwciała powinny być traktowane jako klinicznie równoważne, przy uwzględnieniu różnic w toksyczności. W konsekwencji Komitet przyjął założenie porównywalnej skuteczności obu przeciwciał, co stanowi bezpośrednie wsparcie dla założenia przyjętego w AEK o porównywalnej skuteczności cetuksymabu i panitumumabu w analizowanym kontekście klinicznym.

Założenie równoważności cetuksymabu i panitumumabu nie jest arbitralne - wynika z:

- mechanizmu działania obu leków – oba leki są przeciwciałami anty-EGFR i wiążą zewnątrzkomórkową domenę EGFR, blokując przyłączanie ligandów oraz aktywację receptora, co wtórnie ogranicza sygnalizację w kluczowych szlakach sygnałowych (m.in. MAPK oraz PI3K/AKT),

¹⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668>, dostęp online: 2026.02.11.

- dowodów równoważności w populacji RAS WT mCRC – w mCRC wykazano porównywalną skuteczność obu przeciwciał w populacji z guzem RAS typu dzikiego (RAS WT). Mutacja BRAF V600E najczęściej występuje przy braku mutacji RAS (tj. w guzach RAS WT), co wspiera zasadność przeniesienia tego założenia na analizowaną podgrupę,
- rekomendacji klinicznych – wytyczne (np. NCCN 2025) uwzględniają zarówno cetuksymab, jak i panitumumab jako alternatywne opcje terapii anty-EGFR, co w praktyce klinicznej wspiera ich stosowanie jako opcji zamiennych (przy uwzględnieniu różnic w profilu bezpieczeństwa i sposobie podawania).

Podsumowując, ze względu na ograniczoną dostępność bezpośrednich badań porównawczych obu leków w populacji z mutacją BRAF, przyjęcie ich klinicznej równoważności w tej podgrupie ma przede wszystkim charakter ekstrapolacji (efekt klasowy, ang. *class effect*), opartej na wspólnym mechanizmie działania oraz opinii ekspertów klinicznych.

Ad. Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu oparte zostało na badaniu Clarke 2011, które dotyczyło pacjentów z zaawansowanym, a nie przerzutowym rakiem jelita grubego.

Odpowiedź:

Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu opiera się na wynikach dwóch randomizowanych badań II linii leczenia mCRC (Graeven 2007 oraz Clarke 2011), które wykazały brak istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji między schematem FOLFIRI a monoterapią irynotekanem. Badanie Clarke 2011, choć opisuje populację jako „*advanced colorectal cancer*”, **obejmuje zarówno przypadki miejscowo zaawansowane, jak i przerzutowe.**

W raporcie NICE założenie równoważności skuteczności FOLFIRI i monoterapii irynotekanem zostało potwierdzone opinią ekspertów klinicznych - w tym w dwóch formalnych „*clinical expert statements*” wskazano, że schematy te są uznawane za porównywalne pod względem skuteczności, przy różnicach w profilu toksyczności. Dodatkowo, w dokumentacji odnotowano, że spójne stanowisko w tym zakresie przedstawili także konsultanci kliniczni NHS England zaangażowani przez firmę podczas przygotowania submission (łącznie trzech onkologów praktykujących w Anglii)¹⁸.

Ad. Dodatkowo, dostępne dowody naukowe wskazują, że wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, zastosowane w określonym odstępie czasowym przed terapią anty-EGFR, może negatywnie wpływać na odpowiedź na cetuksymab, podczas gdy taki efekt nie jest obserwowany w przypadku panitumumabu. Wyniki te podważają możliwość traktowania obu przeciwciał anty-EGFR jako terapii w pełni wymiennych oraz wskazują na istotny wpływ sekwencjonowania leczenia na uzyskiwane efekty kliniczne.

Odpowiedź:

Chociaż niektóre analizy sugerują możliwość różnic w skuteczności cetuksymabu i panitumumabu u pacjentów wcześniej leczonych bewacyzumabem, wyniki te należy

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/documents/committee-papers>, dostęp online: 2026.02.11.

interpretować z dużą ostrożnością. Dostępne dane pochodzą głównie z analiz post-hoc oraz wtórnych analiz łączonych danych opartych na RCT^{19,20}, które nie były projektowane w celu oceny wpływu sekwencji terapii, a ich wyniki nie zostały skorygowane pod kątem porównań wielokrotnych. W konsekwencji obserwowane różnice mogą odzwierciedlać przypadkową zmienność statystyczną, a nie rzeczywistą rozbieżność kliniczną między przeciwciałami anti-EGFR.

Co istotne, w badaniu ASPECCT - największym, randomizowanym badaniu fazy III bezpośrednio porównującym panitumumab i cetuksymab, wykazano równoważność obu leków w zakresie całkowitego przeżycia w populacji ogólnej chorych na przerzutowego raka jelita grubego RAS WT.²¹ Wynik ten stanowi kluczową przesłankę do traktowania obu przeciwciał jako terapii o równoważnej skuteczności, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami klinicznymi.

Ponadto autorzy analiz wskazują, że sygnały o potencjalnym wpływie wcześniejszej terapii bewacyzumabem na działanie cetuksymabu mają charakter hipotetyczny i wymagający dalszej weryfikacji, a ich znaczenie biologiczne nie zostało jednoznacznie potwierdzone. Podkreślają również, że różnice w wynikach mogą wynikać z heterogeniczności populacji, różnic w schematach leczenia, a także uwarunkowań statystycznych związanych z analizami post-hoc.

Na podstawie całości dostępnych danych z badań porównawczych oraz płynących z praktyki klinicznej można stwierdzić, że cetuksymab i panitumumab pozostają terapiami o porównywalnej skuteczności, a obserwacje dotyczące wpływu wcześniejszego leczenia bewacyzumabem nie podważają zasadności traktowania ich jako opcji terapeutycznych możliwych do stosowania zamiennie w odpowiednich wskazaniach.

3.3 Opis problemu zdrowotnego nie uwzględnia przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Cytowana w APD publikacja Potocki 2023 dotyczy zaawansowanego raka jelita grubego. Proszę o przedstawienie danych epidemiologicznych dotyczących wyłącznie przerzutowego raka jelita grubego lub danych wskazujących, jaki odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym rozwija postać przerzutową.

¹⁹ Price T, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Guan X, Peeters M. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51-59.

²⁰ Taniguchi H, Yamanaka T, Sakai D, Muro K, Yamazaki K, Nakata S, Kimura H, Ruff P, Kim TW, Peeters M, Price T. Efficacy of Panitumumab and Cetuximab in Patients with Colorectal Cancer Previously Treated with Bevacizumab; a Combined Analysis of Individual Patient Data from ASPECCT and WJOG6510G. Cancers (Basel). 2020 Jun 28;12(7):1715.

²¹ Price T, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Guan X, Peeters M. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51-59.

Odpowiedź:

W uzupełnionym dokumencie analizy problemu decyzyjnego w rozdziale 2.5 została dodana informacja na temat epidemiologii przerzutowego raka jelita grubego w Polsce.

Ad. 4. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

4.1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1, ust. 2 oraz ust. 11 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z zastosowaniem metody analizy użyteczności kosztów (CUA). Jednocześnie należy wskazać, że przedstawione w analizie klinicznej porównanie pośrednie charakteryzuje się istotnym poziomem niepewności, wynikającym m.in. z przyjętych założeń oraz heterogeniczności źródeł danych. W konsekwencji nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o wyższości technologii wnioskowanej nad przyjętymi komparatorami, co ogranicza wiarygodność wyników analizy ekonomicznej. Ponadto porównanie pośrednie dotyczy wyłącznie jednego komparatora. Z uwagi na powyższe zalecaną techniką analityczną jest analiza kosztów-konsekwencji (CCA).

Odpowiedź:

W ramach uzupełnień, w analizę ekonomiczną dodano wyniki analizy kosztów-konsekwencji wyrażone wskaźnikami CUR.

Ad. 4.2. Analiza nie zawiera oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie

Wnioskodawca nie wykazał przewagi klinicznej ocenianej interwencji nad uwzględnionymi komparatorami w badaniu RCT, w związku z powyższym niezbędne jest przedstawienie oszacowań wynikających z zapisów art. 13 ust. 3.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnień, w analizę ekonomiczną dodano oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Ad. 4.3 W analizie ekonomicznej niedostatecznie przedstawiono wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

a) W analizie ekonomicznej frukwintynib został pominięty ze względu na brak dostępnych wiarygodnych danych kosztowych. Biorąc pod uwagę, że lek jest dostępny w Polsce w ramach programu B.4 od października 2025 r., zasadne jest uzupełnienie analizy o koszty związane z jego stosowaniem, tak aby odzwierciedlała ona rzeczywiste warunki refundacyjne.

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o koszty związane ze stosowaniem frukwintynibu.

Ad. W przedłożonej AE, w zakresie danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa wskazano na wykorzystanie wyników grupowego porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dla ramienia (badanie RAISE dla FOLFIRI/FOLFOX, FIRE-3 dla FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem, CORRECT dla regorafenibu, SUNLIGHT dla triflurydyny + typiracyl, badanie Van Cutsem 2012 - FOLFIRI + aflibercept).

Nie podano szczegółów dotyczących przeprowadzonego SLR oraz metodologii grupowej analizy pośredniej. Nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia dla wykorzystania ich wyników.

Odpowiedź:

Opis źródeł danych wykorzystanych w ramach modelu ekonomicznego uzupełniono w rozdziale 2.3.6 oraz w aneksie 6 w załączonym dokumencie analizy klinicznej. W aneksie 6 przedstawiono opis wykonanego przez autorów modelu przeglądu systematycznego literatury. Badania: RAISE, CORRECT, SUNLIGHT oraz Van Cutsem 2012, zostały wykorzystane w modelu jedynie jako źródła danych dotyczące profilu bezpieczeństwa poszczególnych analizowanych technologii. W rozdziale 2.3.6 szczegółowo opisano jakie dane/założenia zostały przyjęte w zakresie źródeł skuteczności dla uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Ad. Wskazując na brak porównań założono tożsamą skuteczność schematów FOLFIRI + aflibercept, FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab oraz tożsamą skuteczność schematów FOLFIRI/FOLFOX, triflurydyna + typiracyl, regorafenib oraz FOLFIRI/FOLFOX.

Natomiast dane dotyczące działań RDI i zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z poszczególnych badań dotyczących powyższych interwencji (RAISE, FIRE-3, CORRECT, SUNLIGHT). Nie wskazano uzasadnienia dla przyjętego podejścia (założenie o braku różnic w zakresie skuteczności, zróżnicowanie profilu bezpieczeństwa). Brak jest również oceny zasadności wykorzystania powyżej wskazanych badań, m.in. oceny w zakresie zgodności populacji z populacją wnioskowaną i populacją z badania BACON.

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej przyjęto założenia wynikające z ograniczeń dowodów klinicznych w populacji BRAF V600E, co zostało szczegółowo opisane w uzupełnionym dokumencie AE. Jedynie dla schematu FOLFIRI możliwe było wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego. Pozostałe technologie opcjonalne nie posiadają badań spełniających kryteria AKL, a dostępne dane nie raportują wyników dla populacji BRAF V600E. Wobec braku możliwości przeprowadzenia porównań, konieczne było zastosowanie konserwatywnych założeń o równoważności skuteczności wybranych schematów, opartych na dowodach omówionych w AE (m.in. równoważność FOLFIRI i FOLFOX oraz dowody dotyczące inhibitorów VEGF).

Dane dotyczące bezpieczeństwa i względnej intensywności dawki (RDI) zaczerpnięto z badań rejestracyjnych poszczególnych leków, gdyż nie istnieją dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji BRAF V600E. W modelu bezpieczeństwo wpływa wyłącznie na koszty, a nie na

QALY, co uzasadnia wykorzystanie odrębnych źródeł dla kosztów AE bez konieczności ujednolicania skuteczności klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań stanowiących źródła danych dla analizowanych technologii. Żadne z tych badań nie obejmowało populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E - w części odnotowano marginalny odsetek chorych posiadających tę mutację, ale nie raportowano wyników dla tej podgrupy. W analizie omówiono różnice pomiędzy populacjami badań wykorzystywanych jako źródła danych dotyczących komparatorów a populacją badania BEACON. Jednocześnie wykorzystane dane stanowiły jedyne dostępne, opublikowane dowody kliniczne dotyczące technologii opcjonalnych w najbardziej zbliżonym możliwym kontekście terapeutycznym i klinicznym, co uzasadnia ich zastosowanie w analizie.

Tab. 1. Charakterystyka badań wykorzystanych do analizy profilu bezpieczeństwa poszczególnych technologii.

Badanie	Porównanie	Charakterystyka populacji	Profil molekularny
BEACON	encorafenib + cetuksymab ± binimetynib vs chemioterapia (FOLFIRI lub irynotekan) + cetuksymab	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, u których doszło do progresu choroby po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach leczenia.	Wszyscy pacjenci BRAF V600E.
RAISE	FOLFIRI + ramucyrumab vs FOLFIRI + placebo	Pacjenci z mCRC po progresji w trakcie lub po zakończeniu terapii pierwszej linii, obejmującej bewacyzumab, oksaliplatynę i fluoropirymidynę.	Populacja nieselekcjonowana molekularnie. Analizowano pacjentów mutacją KRAS (KRAS MT) oraz pacjentów z KRAS typu dzikiego (KRAS-wt) - w analizie wykorzystano dane dla pacjentów z KRAS-wt.
FIRE-3	FOLFIRI + cetuksymab vs FOLFIRI + bewacyzumab	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego typu dzikiego KRAS (ekson 2) w kodonie 12/13.	Wszyscy pacjenci mają mutację KRAS-wt.
Van Cutsem 2012	FOLFIRI + aflibercept vs FOLFIRI + placebo	Pacjenci z mCRC, po progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia schematem opartym na oksaliplatynie.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji.
SUNLIGHT	triflurydyna/typiracyl vs triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab	Pacjenci z opornym na leczenie przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy wcześniej otrzymali do dwóch linii standardowej chemioterapii.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 4% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).
CORRECT	regorafenib vs placebo	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego i progresją w trakcie lub w ciągu 3 miesięcy od ostatniej standardowej terapii.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 3% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).
FRESCO-2	frukwintynib vs placebo	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wszystkie opcje standardowego leczenia, w tym chemioterapię fluoropirymidyną, oksaliplatyną i irynotekanem, terapię anty-VEGF i terapię anty-EGFR (w przypadku dzikiego typu RAS) i u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja triflurydyny-typiracylu lub regorafenibu.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 2,5% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).

VEGF - czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (ang. *vascular endothelial growth factor*), EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*), FOLFIRI - schemat chemioterapii: kwas folinowy (leukoworyna) + 5-fluorouracyl + irynotekan.

Ad. Odsetek pacjentów poddanych kolejnym terapiom założono jako równoważne ramieniu kontrolnemu w badaniu BEACON.

Odpowiedź:

Powyższe wynika z faktu, że model ekonomiczny opiera się na wynikach badania BEACON.

Ad. Wnioskodawca przyjął założenie, że „ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii, koszty monitorowania leczenia chemioterapią są takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego”. Przyjęcie identycznych kosztów monitorowania dla terapii o potencjalnie odmiennym profilu skuteczności, bezpieczeństwa jest niespójne i nie zostało odpowiednio uzasadnione.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że abstrahując od faktu, że koszty monitorowania leczenia stanowią marginalny koszt w kosztach całkowitych (około 1%), brakuje wiarygodnych danych pozwalających na różnicowanie kosztów monitorowania leczenia w zależności od schematu stosowanego leczenia (szczególnie w kontekście leczenia ogólnoustrojowego). Co więcej, zwracamy uwagę, że w ramach PL refundowane są różne schematy terapii a mimo to koszty monitorowania nie są różnicowane w PL. Zwracamy również uwagę, że koszty monitorowania naliczane są jako ryczałt zależny od czasu terapii co de facto adresuje różnice w kosztach monitorowania dla leków o różnej skuteczności. Jednocześnie różnice w bezpieczeństwie terapii zostały odzwierciedlone osobno jako koszty leczenia działań niepożądanych. Koszty te szacowane są w oparciu o wyceny procedur JGP, które uwzględniają nie tylko leczenie ale również diagnostykę.

Ad. 5. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB).

5.1. Analiza nie zawiera oszacowania populacji docelowej i w konsekwencji oszacowania prognozy wydatków w przypadku wydania lub niewydania decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 Rozporządzenia).

Założenia Wnioskodawcy dotyczące odsetków pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapii wydają się zawyżone w porównaniu z danymi z polskiej praktyki klinicznej (Żok 2023). W badaniu obejmującym pacjentów leczonych w pięciu polskich ośrodkach onkologicznych leczenie I linii otrzymało 79,4% chorych, natomiast do II i III linii przeszło odpowiednio jedynie 40% i 16% pacjentów. Tymczasem w analizie przyjęto istotnie wyższe (73% i 42%) wartości na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, ale nie opublikowanych danych Cognosco. Rozbieżności te mogą prowadzić do przeszacowania populacji kwalifikującej się do dalszych linii leczenia oraz zawyżenia wyników analiz.

Odpowiedź:

Dane dotyczące odsetków pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapii z badania Żok 2023 zostały uwzględnione w scenariuszu minimalnym analizy wpływu na budżet. Jednocześnie pragniemy zauważyć, że według publikacji Żok 2023 odsetki pacjentów

przechodzących do II. i III. linii to odpowiednio 50% (50 osób ze 100 osób rozpoczynających I. linię leczenia) i 40% (20 osób z 50 osób rozpoczynających II. linię leczenia).

Ad. W modelu BIA, w zakładce „Populacja”, przedstawiono dane dotyczące zachorowań na raka płuc w latach 1999-2020 w populacji ≥15 lat. Dane te nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego wskazania. Zasadna jest weryfikacja zastosowanych źródeł oraz zastąpienie ich danymi epidemiologicznymi właściwymi dla ocenianej populacji i wskazania, tak aby przyjęte założenia odpowiadały zakresowi analizowanej technologii.

Odpowiedź:

Zapis stanowił błąd edycyjny. Zapis skorygowano.

Ad. 6. W ramach Źródeł informacji:

6.1. Analizy, o których mowa w §1 nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt. 1 Rozporządzenia).

a) APD:

W APD znajdują się odwołania do wytycznych NCCN 2025, natomiast w bibliografii wskazane są wytyczne z 2024 roku. Dodatkowo brakuje daty aktualizacji ChPL dla produktów leczniczych Braftovi i Erbitux.

Odpowiedź:

W uzupełnionym dokumencie analizy problemu decyzyjnego odwołania do wytycznych NCCN 2025 i bibliografia zostały ujednolicone oraz dodano daty aktualizacji ChPL.

b) AKL

W analizie klinicznej brakuje cytowań badań wtórnych: Aiman 2024, Ansab 2025, Garcia-Alfonso 2022.

Odpowiedź:

Dane bibliograficzne dla wszystkich wymienionych badań klinicznych zostały uwzględnione w Aneksie 2 (Tabela 28) w załączonym dokumencie analizy klinicznej. Dodatkowo, w uzupełnionym dokumencie analizy efektywności klinicznej zamieszczono pełne cytowania w aneksie bibliograficznym.

c) AE:

Nie podano odniesienia bibliograficznego pozwalającego na zidentyfikowanie porównania pośredniego (grouped node ITC), uwzględnionego w modelu.

Odpowiedź:

Skorygowano opis dotyczący wyników porównania pośredniego uwzględnionych w modelu ekonomicznym z podaniem źródeł danych.

d) AWB

W analizie powołano się na „Badanie OncoZoom Rak Jelita Grubego - COGNOSCO - listopad 2024”. Publikacja nie została opublikowana, co uniemożliwia jej

rzetelną weryfikację. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, wszystkie nieopublikowane źródła danych, powinny zostać przekazane Agencji w celu umożliwienia oceny ich poprawności merytorycznej i metodologicznej.

Nie podano danych ekspertów klinicznych, wśród których przeprowadzono ankietę, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu „Rynek leków-nowy” w modelu BIA oraz Tab. 7. Na str. 16.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnień przekazano do AOTMiT materiały dt. Badanie OncoZoom Rak Jelita Grubego - COGNOSCO - listopad 2024”. Dane ekspertów klinicznych wykorzystanych w analizie dostępne są jedynie dla 2 z 3 ekspertów (1 ekspert nie udzielił zgody na udostępnienie danych osobowych). Ankietowani eksperci to:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]