



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktu leczniczego  
Vectibix (panitumumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego  
(ICD-10: C18-20)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-7/2014

Data ukończenia: 22 maja 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Amgen Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50, 02-672 Warszawa, Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50, 02-672 Warszawa, Polska, 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50, 02-672 Warszawa, Polska

Dane określone **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. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz skrótów

5-FU	– 5-fluorouracyl
AE	– Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
Agencja / AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL	– Analiza Kliniczna wnioskodawcy
ASCO	– American Society of Clinical Oncology
AWA	– Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BEV	– bewacyzumab
BIA	– Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
BSC	– ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CAP	– kapecytabina
CAPOX, XELOX	– schemat chemioterapii zawierający: kapecytabinę i oksaliplatynę
CET	– cetuksymab
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	– ang. <i>Complete Response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	– chemioterapia
DDD	– ang. <i>Defined Daily Dose</i> – zdefiniowana dawka dzienna
DOR	– ang. <i>Duration of Response</i> – czas trwania odpowiedzi
ECOG (skala)	– ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	– ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D HSI	– EuroQoL 5-Dimensions Health State Index
EQ-5D VAS	– EuroQoL 5-Dimensions Visual Analogue Scale
ESMO	– European Society for Medical Oncology
FDA	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FOLFIRI	– schemat chemioterapii zawierający: irynotekan, fluorouracyl i leukoworyna (folinian wapnia)
FOLFOX	– schemat chemioterapii zawierający: oksaliplatynę, fluorouracyl i leukoworyna (folinian wapnia)
FOLFOXIRI	– schemat chemioterapii zawierający: irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl i leukoworyna (folinian wapnia)
FLOX	– schemat chemioterapii zawierający: oksaliplatyna+ folinian wapnia lub folinian disodowy+ fluorouracyl
GUS	– Główny Urząd Statystyczny
HAS	– <i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	– ang. <i>Hazard Ratio</i> – hazard względny
<i>i.v.</i>	– ang. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
IQWiG	– <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRI	– irynotekan
IRIS	– schemat chemioterapii (irynotekan + S1)
ITT	– ang. <i>intention-to-treat</i> – analiza zgodna z intencją leczenia
KCE	– <i>Belgian Health Care Knowledge Center</i>
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LSM	– ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LV	– leukoworyna (folinian wapnia)
mCRC	– ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> – przerzutowy rak jelita grubego
MHRA	– <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MT	– ang. <i>mutation type</i> – gen zmutowany
MTC	– ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> - metoda porównania pośredniego MTC
MZ	– Ministerstwo Zdrowia

<b>NCCN</b>	– National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI CTC</b>	– ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> – skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	– <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	– ang. <i>Number Needed to Harm</i> – liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
<b>ORR</b>	– ang. <i>Objective Response Rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	– ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
<b>OXA</b>	– oksaliplatyna
<b>PFS</b>	– ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PK</b>	– punkt końcowy
<b>PR</b>	– ang. <i>Partial Response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PTOK</b>	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	– Polska Unia Onkologii
<b>PZ</b>	– program zdrowotny
<b>QoL</b>	– ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
<b>RB</b>	– ang. <i>Relative Benefit</i> – korzyść względna
<b>RCT</b>	– (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i> ) randomizowane badania kliniczne
<b>RD</b>	– ang. <i>Risk Difference</i> – różnica ryzyka
<b>RECIST</b>	– ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – skala odpowiedzi na leczenie RECIST
<b>RJG</b>	– rak jelita grubego
<b>RK</b>	– Rada Konsultacyjna
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	– 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. Nr 0, poz. 388)
<b>RP</b>	– Rada Przejrzystości
<b>RR</b>	– ang. <i>Relative Risk</i> – ryzyko względne
<b>RTH</b>	– radioterapia
<b>SD</b>	– ang. <i>Stable Disease</i> – choroba stabilna
<b>SMC</b>	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>Technologia</b>	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTP</b>	– ang. <i>Time to Progression</i> – czas do progresji
<b>TTR</b>	– ang. <i>Time to Response</i> – czas do odpowiedzi
<b>Ustawa o refundacji</b>	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	– ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WT</b>	– ang. <i>wild-type</i> – gen niezmutowany (typ dziki)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	40
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>41</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
4.5.4. <i>Dodatkowe analizy ekonomiczne przedstawione przez wnioskodawcę</i> .....	54
4.5.5. Obliczenia własne Agencji.....	55
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>55</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	61

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	61
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	65
<hr/>	
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>66</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	72
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>72</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>75</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>86</b>
<b>15. Aneks.....</b>	<b>87</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-16752-88/KK/14  
z dnia 13.03.2014 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkt leczniczy:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531
- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii)

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [redacted] – Vectibix (panitumumab), 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531
- [redacted] – Vectibix (panitumumab), 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Amgen sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50  
02-672 Warszawa  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Holandia

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 13 marca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-16752-88/KK/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktów leczniczych:

- **Vectibix (panitumumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531;
- **Vectibix (panitumumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555,

we wskazaniu, zgodnym z uzgodnionym z wnioskodawcą programem lekowym: „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)*” (zgodnie z przekazanym projektem programu wniosek dotyczy I linii leczenia). Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych oraz korespondencję prowadzoną pomiędzy MZ oraz wnioskodawcą w sprawie uzgodnienia projektu programu lekowego.

W dniu 02.04.2014 r. Agencja otrzymała pismo z dnia 01 kwietnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-16752-93/KK/14, którym MZ przekazało, otrzymane w dniu 31 marca 2014 r. od wnioskodawcy, uzupełnienia przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny analiz farmakologicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 16.04.2014 r., znak AOTM-OT-4351-7(16)/MS\_MDa/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym wezwano wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie zgodnie z pismami z dnia 09.05.2014 r., znak MZ-PLR-460-20278-4/MKR/14 – dla fiolki à 5 ml (kod EAN: 5909990646531) oraz znak MZ-PLR-460-20280-3/MKR/14 – dla fiolki à 20 ml (kod EAN: 5909990646555), Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- Analiza dodatkowa: [Redacted]

■ Analiza dodatkowa:

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca wraz z wersjami papierowymi analiz ekonomicznych, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej przedłożył zaktualizowane wersje arkuszy kalkulacyjnych MS Excel.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczącej wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vectibix jest obecnie po raz 3-ci przedmiotem oceny AOTM. Należy jednakże zauważyć, iż wcześniejsze oceny dotyczyły jego zastosowania w monoterapii, jako III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego. Natomiast aktualna ocena dotyczy jego zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX w I linii terapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typu dzikiego).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły poprzednich stanowisk Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczącej wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. (III linia leczenia)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 58/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. (III linia leczenia)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego</b> w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne najlepsze dowody naukowe wskazują, iż leczenie panitumumabem pozwala na nieznaczne wydłużenie PFS, nie udowodniono jego wpływu na wydłużenie OS oraz QoL chorych.</p> <p>W opinii RK: negatywne stanowisko wobec finansowania panitumumabu nie spowoduje ograniczenia dostępności skutecznego leczenia dla pacjentów w populacji docelowej, ponieważ w tej samej populacji może być stosowany inny lek celowany (cetuksymab), w przypadku którego wykazano zarówno korzystny wpływ na OS, jak i QoL pacjentów.</p> <p>Pomimo faktu, iż terapia panitumumabem jest tańsza od leczenia cetuksymabem, należy zauważyć, iż w rozpatrywanym przypadku niższy koszt terapii panitumumabem związany jest również z uzyskaniem mniejszej korzyści zdrowotnej, wobec czego niższa cena leku nie stanowi wystarczającej przesłanki dla finansowania panitumumabu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego</b> w ramach programu zdrowotnego na okres 3 lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja dotyczy zastosowania panitumumabu w monoterapii w III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego (ICD-10: C18- C20), po wcześniejszym niepowodzeniu CTH z zastosowaniem fluoropirymidyny, IRI i OXA.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko EGFR, zaś wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność panitumumabu w leczeniu III linii raka jelita grubego (lek znacząco wydłuża medianę PFS u chorych bez mutacji w genie KRAS).</p> <p>Wskazanie 3-letniego okres warunkowego finansowania jest związane z szybkim postępem w onkologii, a także systematycznie pojawiającymi się nowymi doniesieniami naukowymi i badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w raku jelita grubego.</p>
<p>Stanowisko RK nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010r. (III linia leczenia)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2010 z dnia 7 września 2014 r. (III linia leczenia)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ, nie jest jasny sposób finansowania badań mutacji KRAS, czyli informacji podstawowej dla kwalifikowania pacjentów do leczenia panitumumabem. Nie jest też określone, jakie ośrodki mają kompetencje do wykonania badań mutacji KRAS i w którym momencie</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</b></p> <p><u>pod warunkiem:</u> sprecyzowania, w tworzonego PZ leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, zasad oznaczania mutacji genu KRAS oraz metod ich finansowania, określenia ośrodków kompetentnych do wykonywania badań stanu genu KRAS oraz etapu w procesie diagnostycznym – terapeutycznym wykonywania tych badań. Do czasu wyjaśnienia powyższych kwestii Prezes Agencji rekomenduje finansowanie terapii</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>procesu diagnostyczno-terapeutycznego powinny być one wykonane (przy rozpoznaniu choroby, przy rozpoznaniu rozsiewu, czy po progresji II linii leczenia).</p> <p>Rada <b>uważa natomiast za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia preparatem panitumumab na dotychczasowych zasadach</b> tj. w programie zdrowotnym chemioterapii niestandardowej, do czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu KRAS oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.</p>	<p>panitumumabem na zasadach dotychczasowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rak jelita grubego jest drugim najczęstszym pod względem zachorowalności nowotworem u obu płci, jest również drugą przyczyną zgonów u mężczyzn chorych na nowotwory oraz 3-cią u kobiet. W materiałach przedłożonych przez wnioskodawcę wykazano skutecznością kliniczną panitumumabu w III linii leczenia chorych genem KRAS typu dzikiego (stwierdzono, iż u tych chorych leczenie panitumumabem, wiązało się z osiągnięciem istotnie statystycznie dłuższej mediany OS oraz mediany PFS w porównaniu do chorych z mutacją genu KRAS). Wykazano również efektywność kosztową terapii panitumumabem, stosowanej u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego.</p>

PZ – program zdrowotny; OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, QoL – jakość życia; CTH – chemioterapia; IRI – irynotekan; OXA – oksaliplatyna; EGFR – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu;

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<i>Bewacyzumab</i>		
<p>Stanowisko RK nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za <b>zasadne</b> zakwalifikowanie ocenianego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, <b>pod warunkiem</b> przyjęcia sposobu finansowania <b>zapewniającego efektywność kosztową</b>, nie mniejszą niż poziom rekomendowany przez WHO (3 x PKB per capita).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> BEV poprawia przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego średnio o ok. 5 mies. w porównaniu do innych stosowanych obecnie schematów CTH. Ze względu na liczne i częste działania niepożądane BEV może być jedynie stosowany w ramach PZ. RK uznała jednocześnie, że koszty terapii są niewspółmiernie wysokie do osiągniętych korzyści zdrowotnych i aby można uznać za zasadne finansowanie jej ze środków publicznych, wymagają istotnego obniżenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> zakwalifikowanie ocenianego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje <b>na potrzebę podjęcia negocjacji cenowych</b> w odniesieniu do produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja dotyczy zastosowania BEV w ramach I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z CTH opartą na fluoropirymidynie z irynotekaniem. W przedłożonej analizie klinicznej wykazano: wydłużenie mediany OS u chorych leczonych BEV w skojarzeniu z CTH o 4,7 mies. oraz wydłużenie mediany PFS o 4,4 mies. w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej samą CTH. W grupie pacjentów otrzymujących BEV odnotowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych względem grupy kontrolnej.</p>
<p>Uchwała RK nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu I-ego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę RK stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu I-ego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p>	nd
<i>Cetuksymab</i>		
<p>Stanowisko RK nr 33/12/2010 z dnia 24 maja 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2010 z dnia 24 maja 2010r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa <b>za zasadną</b> zmianę warunków realizacji ocenianego świadczenia, polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> CET stosowany w terapii raka jelita grubego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> ocenianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, poprzez usunięcie rzeczoności produktu leczniczego z Wykazu substancji czynnych stosowanych w CTH. <b>Zasadne jest rozważenie zasadności finansowania</b> ze środków publicznych PZ -</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximabum (Erbix) z wykazu świadczeń gwarantowanych	jest technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej, generującej jednak znaczne i nieuzasadnione koszty dla płatnika publicznego, zwłaszcza w przypadku stosowania w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Z tego powodu nie powinien być dostępny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w CTH.	leczenia raka jelita grubego - obejmującego substancje czynne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w tym wskazaniu (w tym CET).  <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano skuteczność CET w odniesieniu do OS i PFS w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego. Natomiast efektywność kosztowa poddanej ocenie świadczenia nie uzasadnia finansowania go w tym wskazaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem wg ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.

BEV – bewacyzumab; CTH – chemioterapia; PZ – program zdrowotny; CET – cetuksymab;

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej

**Rak jelita grubego** (łac. *carcinoma intestini crassi*; ang. *colorectal cancer*), 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

Zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego populacją docelową dla panitumumabu są chorzy na uogólnionego raka jelita grubego, z potwierdzonym prawidłowym stanem genu RAS (geny KRAS i NRAS typ dziki), o stanie sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Wnioskowane wskazanie dotyczy zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX jako I linii terapii powyższych chorych.

[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013, korespondencja do wniosku o refundację]

### Epidemiologia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok”: „rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).” W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/10<sup>5</sup>/rok dla kobiet oraz 29,6/10<sup>5</sup>/rok dla mężczyzn.

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób poniżej 40 r.ż., natomiast po przekroczeniu tego wieku ryzyko zachorowania wzrasta i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rak okrężnicy występuje nieznacznie częściej niż rak odbytnicy – niezależnie od płci.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2009-2011.

**Tabela 3 Liczba zachorowań oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na raka okrężnicy (C18), zgięcia esico-odbytniczego (C19) i odbytnicy (C20) w Polsce**

Rozpozna- nie	Plec	2011			2010			2009		
		Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności	Liczba zachorowań	Wsp. zachorowalności	Wsp. umieralności
<b>C18</b>	K	4381	10,8	6,8	4301	10,8	7,1	4205	10,7	7,0
	M	4811	16,3	11,9	4819	16,6	12,6	4612	16,4	12,8
<b>C19</b>	K	477	1,2	0,4	387	1,0	0,3	399	1,1	0,3
	M	549	1,9	0,7	565	2,0	0,6	466	1,7	0,6
<b>C20</b>	K	2247	5,6	2,7	2267	5,8	2,8	2148	5,5	2,6
	M	3461	11,8	6,1	3229	11,3	6,3	3173	11,5	5,7

Wsp. – współczynnik zachorowalności/umieralności (na 10<sup>5</sup> mieszkańców/rok), K – kobiety; M – mężczyźni



[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013; Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 13.05.2014r.)]

## Etiologia i patogeneza

Większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego, natomiast niepolipowate nowotwory jelita grubego występują na podłożu niezmienionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*).

Okolo 65–85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinie.

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą czynniki:

- **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-ego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, 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); przebyte cholecysektomii 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+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA.

[Źródło: PUO 2013]

## Klasyfikacja

Stopień zaawansowania raka jelita grubego może zostać oceniony według 3 systemów:

- klasyfikacji Dukesa (najstarszej i najmniej precyzyjnej);
- zmodyfikowanego systemu Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*);
- klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) opartej na systemie *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji.

W poniższej tabeli przedstawiono siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC.

Tabela 4 Zaawansowanie kliniczne według siódmej edycji klasyfikacji UICC/AJCC<sup>1</sup>

Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe	Stopień zaawansowania
Tis	N0	M0	0
T1–2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1–2	N1a–c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	

<sup>1</sup> Definicje cech TNM wg VII edycji klasyfikacji UICC/AJCC: **Guz pierwotny:** **TX** Guz pierwotny nie może być oceniony; **T0** Brak guza pierwotnego; **Tis** Rak *in situ*; **T1** Guz nacieka warstwę podśluzową; **T2** Guz nacieka błonę mięśniową właściwą; **T3** Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsłuzowiczą lub tkanki okołookrężnicze/okołodbytnicze; **T4a** Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej; **T4b** Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury. **Regionalne węzły chłonne:** **NX** Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione; **N1a** Przerzut w 1 węzle; **N1b** Przerzuty w 2–3 węzłach; **N1c** Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsłuzowiczej, krezce lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych/okołodbytniczych; **N2a** Przerzuty w 4–6 węzłach; **N2b** Przerzuty w co najmniej 7 węzłach. **Przerzuty odległe:** **M0** Przerzuty odległe nieobecne; **M1** Przerzuty odległe ograniczone do jednego narządu lub Przerzuty odległe w więcej niż w jednym narządzie lub przerzuty do otrzewnej

T3–4a T2–3 T1–2	N1a–c N2a N2b	M0	IIIB
T4a T3–4a T4b	N2a N2b N1–2	M0	IIIC
Każde T	Każde N	M1a	IVA
Każde T	Każde N	M1b	IVB

[Źródło: Potemski 2010]

### Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą: jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Raka odbytnicy można zwykle wyczuć palcem podczas badania *per rectum*. Częściej I-szym objawem jest niedrożność jelita (w 6% przypadków), natomiast rzadko zdarzają się masywny krwotok lub perforacja jelita.

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie antygenu rakowo-łódkowego (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

[Źródło: PUO 2013]

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami opiera się na stosowaniu chemioterapii (CTH) z zastosowaniem: 5-FU z kwasem folinowym (podanie i.v.). Podaje się również kapecytabinę p.o. oraz CTH w schemacie FOLFIRI i FOLFOX. Stosuje się również terapię ukierunkowaną molekularnie: bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR – przed rozpoczęciem leczenia nimi konieczne jest wykazanie prawidłowego genu KRAS – ok. 40% chorych ma mutację tego genu, co wiąże się z brakiem skuteczności tej terapii), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy). Bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFOX-4 stosuje się w II linii leczenia, zaś monoterapię cetuksymabem lub panitumumabem w III linii leczenia.

Stosuje się również paliatywne udrożnienie odbytnicy (za pomocą promieni laserowych lub plazmy argonowej, bądź rozprężalnego stentu umieszczanego w miejscu zawężenia). Stosuje się również, jeżeli to możliwe, metastazektomię. Po doszczętnym wycięciu przerzutów (z wątroby lub płuca) 5-letnie przeżycie osiąga 25-35% chorych.

[Źródło: PUO 2013, Szczeklik 2013]

### Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 45% (w Polsce ok. 35%).

[Źródło: Szczeklik 2013]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	–Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka a 5 ml, kod EAN 5909990646531 –Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiołka a 20 ml, kod EAN 5909990646555
--	--

<b>Kod ATC</b>	L01XC08: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	panitumumab
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna przy użyciu pompy infuzyjnej
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1 obejmujących EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek normalnej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i podlega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych.</p> <p>Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołwaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.</p> <p>Gen KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>) koduje małe białko wiążące GTP zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Różnorodność bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywują KRAS, który w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy.</p> <p>Aktywne mutacje genu KRAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i zaangażowane są zarówno w ontogenezę, jak i w progresję raka.</p>

Źródło: ChPL Vectibix 20 mg/ml fiołki: 5 ml, 10 ml i 20 ml (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 10.03.2014 r.)

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (Vectibix w fiołce à 5 ml oraz à 20 ml) do obrotu dopuszczony jest również Vectibix 20 mg/ml w opakowaniu fiołka a 10 ml.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	3 grudnia 2007 (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 17 marca 2013)*
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastazie colorectal cancer, mCRC</i> ) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki) w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zalecana dawka produktu Vect bix to <b>6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie</b>.</li> <li>▪ Przed infuzją Vect bix należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak, aby <u>ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml</u>. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (≥ stopień 3.) może być konieczna <u>zmiana dawkowania</u> produktu leczniczego Vectibix wg zaleceń w ChPL.</li> <li>▪ Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Vect bix u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</li> <li>▪ Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.</li> <li>▪ Produkt leczniczy Vectibix nie jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży z rakiem jelita grubego.</li> </ul>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastazie colorectal cancer, mCRC</i> ) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu) oraz w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>▪ Vect bix jest przeciwwskazany u pacjentów ze <u>śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc</u></li> <li>▪ Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazany u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanymi genami RAS i u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genów RAS jest nieznan.</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

\* Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie *Euro pean Public Asyistent Report* (EPAR), opublikowanym na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (ang. *Euro pean Medycynę Agenci, EMA*) podmiot odpowiedzialny zostało zobowiązany do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu następujących czynności:





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

Źródło: dokumenty refundacyjne

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania wytycznych postępowania w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego włączono do niniejszego opracowania 7 rekomendacji klinicznych opracowanych przez *National Comprehensive Cancer Network – NCCN* (USA, 2014 rok, dwie rekomendacje), *Belgian Health Care Knowledge Center – KCE* (Belgia, 2014 rok), *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK* (Polska, 2013 rok), *European Society for Medical Oncology – ESMO* (Europa, 2012 rok), *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE* (Wielka Brytania, 2011 rok) oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN* (2011 rok).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi włączonymi do niniejszego opracowania, w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego obok standardowych schematów chemioterapii, wśród których preferowane są FOLFOX (oksalipatyna + fluorouracyl i leukoworyna), FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie) i CAPOX (inaczej XELOX: kapecytabina + oksalipatyna), zaleca się stosowanie terapii celowanych molekularnie z zastosowaniem panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu, przy czym dwa pierwsze powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS. W większości przypadków leczenie celowane molekularnie rekomendowane jest w skojarzeniu ze standardowymi schematami chemioterapii. Panitumumab podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX (oksalipatyna + fluorouracyl i leukoworyna), będący przedmiotem niniejszej analizy weryfikacyjnej, rekomendowany jest w dokumentach opracowanych przez PTOK 2013, ESMO 2012 oraz NCCN 2014. W wielu wytycznych rekomenduje się również podawanie kapecytabiny w monoterapii, szczególnie w przypadku stwierdzonej nietolerancji irynotekanu czy oksalipatyny oraz u pacjentów w gorszym stanie ogólnym. Najważniejsze informacje odnoszące się do przedmiotowego wskazania zebrano w tabeli poniżej.

Ponadto zgodnie z załącznikiem do aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku, ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu finansuje się: kapecytabinę, karboplatinę, cisplatinę, cyklofosfamid, dakarbazynę, doksorubicynę, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycynę, oktreotyd, oksalipatynę, winblastynę, winkrystynę oraz winorelbinę.

Dodatkowo należy nadmienić, iż substancja czynna objęta niniejszym wnioskiem refundacyjnym, czyli panitumumab, wraz z bewacyzumabem i cetuksymabem są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego stanowiącego załącznik B.4 do ww. obwieszczenia Ministra Zdrowia: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana w monoterapii w III linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Substancje czynne finansowane w ocenianym wskazaniu, wyszczególniono poniżej w tabeli 11, natomiast szczegółowe informacje na temat produktów leczniczych, zawierających substancje czynne stosowane w CTH w schematach FOLFOX i FOLFIRI, ich cen oraz podmiotów odpowiedzialnych przedstawiono w Aneksie do niniejszej analizy.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu – pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20), u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS)

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok / Wytyczne praktyki klinicznej – rak okrężnicy*	<p>W przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc należy zastosować chemioterapię neoadjuwantową/adjuwantową, z wykorzystaniem jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab,</li> <li>✓ <b>FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab</b> (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS),</li> <li>✓ FOLFIRI ± cetuksymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS),</li> <li>✓ FOLFOX/CAPOX – jako terapia adjuwantowa po operacyjnym usunięciu przerzutów,</li> </ul> <p>Zaleca się równoczesne uwzględnienie zabiegów chirurgicznych.</p> <p>U pacjentów z nieresekcyjnym przerzutowym lub nieresekcyjnym rakiem odbytnicy można rozważyć podanie 5-FU, 5-FU/LV lub kapecytabiny (rekomendacja o niższej sile - 2B) w skojarzeniu z radioterapią.</p> <p>U pacjentów z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy zaleca się leczenie systemowe wg jednego ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab,</li> <li>✓ <b>FOLFIRI/FOLFOX ± panitumumab</b> (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS),</li> <li>✓ FOLFIRI ± cetuksymab (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS),</li> <li>✓ FOLFOXIRI + bewacyzumab (rekomendacja o niższej sile - 2B).</li> </ul>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok / Wytyczne praktyki klinicznej – rak odbytnicy*	<p>U pacjentów z operacyjnymi przerzutami metachronicznymi, nieleczonych wcześniej CTH, zaleca się resekcję połączoną z 6 mies. okołoperacyjną chemioterapią (przed lub po operacyjną, bądź obie) z zastosowaniem schematów: FOLFOX lub CAPOX (preferowane), FLOX, kapecytabina, lub 5-FU/leukoworyna.</p> <p>U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną chemioterapię, jako I linię leczenia zaleca się schematy chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>FOLFOX ± bewacyzumab lub panitumumab</b> (tyko dla typu dzkiego genu KRAS/NRAS),</li> <li>✓ CAPOX ± bewacyzumab,</li> <li>✓ <b>FOLFIRI ± bewacyzumab, cetuksymab lub panitumumab</b> (tylko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS),</li> <li>✓ FOLFOXIRI ± bewacyzumab (rekomendacja o niższej sile - 2B),</li> <li>✓ 5 FU/LV,</li> <li>✓ kapecytabiny ± bewacyzumab.</li> </ul> <p>U pacjentów, u których intensywne schematy nie są odpowiednie, rekomenduje się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 5-FU/leukoworyna,</li> <li>✓ kapecytabina ± bewacyzumab,</li> <li>✓ <b>cetuksymab lub panitumumab w monoterapii</b>, jednak tylko u pacjentów z typem dzikim genu KRAS/NRAS (rekomendacja o niższej sile - 2B).</li> </ul>
Belgia	Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), 2014 rok / Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, obserwacja**	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ W wytycznych <i>Belgian Health Care Knowledge Center</i> z 2014 roku w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego rekomenduje się chemioterapię skojarzoną składającą się z fluoropirymidyn podawanych doustnie lub dożylnie i oksaliplatyny lub irynotekanu – leczenie pierwszego wyboru (rekomendacja silna).</li> <li>✓ Jeżeli chemioterapia skojarzona zawiera fluoropirymidyny oraz irynotekan, fluoropirymidyny powinny być podawane dożylnie (rekomendacja słaba).</li> <li>✓ Sekwencyjna lub skojarzona chemioterapia pierwszej linii może być brana pod uwagę jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka okrężnicy (słaba rekomendacja).</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ U pacjentów z typem dzikim genu z rodziny RAS należy rozważyć włączenie terapii anty-EGFR (<b>panitumumab</b> lub cetuksymab) lub bewacyzumabu do I linii leczenia (silna rekomendacja).</li> <li>✓ W przypadku pacjentów z mutacją w genie RAS należy rozważyć włączenie bewacyzumabu do leczenia I linii (silna rekomendacja).</li> </ul>																				
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 rok / Nowotwory układu pokarmowego	<p>W leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytu, w dobrym stanie sprawności ogólnej, w I linii leczenia rekomenduje się zastosowanie następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FOLFIRI,</li> <li>✓ FOLFOX-4,</li> <li>✓ CAPOX.</li> </ul> <p>Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracyłem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe.</p> <p>U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii celowanych molekularnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>panitumumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4,</b></li> <li>✓ cetuksymab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4,</li> <li>✓ bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI.</li> </ul> <p>Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego, szczególnie w odniesieniu do bewacyzumabu i cetuksymabu, są kontrowersyjne lub sprzeczne.</p> <p>Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.</p>																				
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012 rok / Zalecenia postępowania w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy	<p>Pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego klasyfikuje się do jednej z czterech grup, a następnie podejmuje się decyzję o terapii. Możliwe opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Charakterystyka</th> <th>WT KRAS</th> <th>MT KRAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc, resekcyjne</td> <td colspan="2">Brak lub FOLFOX</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Przerzuty do wątroby lub płuc nieresekcyjne, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej chemioterapii.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB/CET,</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu. Możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI*,</li> <li>• FOLFOX + CET*,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Liczne przerzuty, brak możliwości leczenia</td> <td>• 5FU/LV lub kapecytabina,</td> <td>• 5FU/LV lub kapecytabina,</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa	Charakterystyka	WT KRAS	MT KRAS	0	Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc, resekcyjne	Brak lub FOLFOX		1	Przerzuty do wątroby lub płuc nieresekcyjne, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB/CET,</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	2	Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu. Możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI*,</li> <li>• FOLFOX + CET*,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	3	Liczne przerzuty, brak możliwości leczenia	• 5FU/LV lub kapecytabina,	• 5FU/LV lub kapecytabina,
Grupa	Charakterystyka	WT KRAS	MT KRAS																			
0	Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc, resekcyjne	Brak lub FOLFOX																				
1	Przerzuty do wątroby lub płuc nieresekcyjne, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB/CET,</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>																			
2	Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu. Możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + CET,</li> <li>• <b>FOLFOX + PMAB</b></li> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOXIRI*,</li> <li>• FOLFOX + CET*,</li> <li>• FOLFOX/XELOX*,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI*,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/XELOX + BEV,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI + BEV,</li> <li>• FOLFOX/XELOX,</li> <li>• FOLFIRI/XELIRI,</li> <li>• FOLFOXIRI,</li> <li>• IRIS*.</li> </ul>																			
3	Liczne przerzuty, brak możliwości leczenia	• 5FU/LV lub kapecytabina,	• 5FU/LV lub kapecytabina,																			

Kraj / region	Organizacja, rok / przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje			
		chirurgicznego, brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii.		<ul style="list-style-type: none"> <li>•5FU/LV/kapecytabina +BEV,</li> <li>•XELOX/FOLFOX,</li> <li>•FOLFIRI/XELIRI,</li> <li>•IRIS*,</li> <li>•<b>PMAB/CET*</b>,</li> <li>•Obserwacja*<sup>a</sup>,</li> <li>•Terapia 3-składnikowa + BEV lub PMAB/Cet*<sup>b</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•5FU/LV/kapecytabina + BEV,</li> <li>•XELOX/FOLFOX,</li> <li>•FOLFIRI/XELIRI,</li> <li>•IRIS*,</li> <li>•Obserwacja*<sup>a</sup>,</li> <li>•Terapia 3-składnikowa ± BEV *<sup>b</sup>.</li> </ul>
<p>* słabsza siła rekomendacji; MT – gen zmutowany; WT – gen niezmutowany (typ dziki)</p> <p>a) U wybranych pacjentów z bezobjawowym nowotworem i łagodnym przebiegiem choroby.</p> <p>b) U wybranych pacjentów, którzy tolerują intensywną chemioterapię.</p>					
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011 rok / Wytoczne diagnostyki I leczenia raka jelita grubego	<p>Zgodnie w rekomendacją NICE 2011, w chemioterapii przerzutowego nowotworu jelita grubego w I linii leczenia zaleca się stosowanie oksaliplatyny i irynotekanu w skojarzeniu z fluoropirymidynami w jednym z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FOLFOX,</li> <li>✓ XELOX.</li> </ul> <p>Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta. Dodatkowo rekomenduje się: raltitrekset w grupie pacjentów z określonymi ograniczeniami względem stosowania innych form leczenia oraz kapecytabinę w monoterapii lub tegafur z uracylem (w skojarzeniu z kwasem folinowym). Spośród leków biologicznych w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego zalecane jest stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>W terapii przerzutowego raka jelita grubego nie rekomenduje się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną lub fluorouracylem i kwasem foliowym, jak również stosowania w I linii leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI lub 5-FU / leukoworyną.</p>			
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2011 rok / Wytoczne diagnostyki I leczenia raka jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ U wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego powinno się rozważyć wprowadzenie chemioterapii.</li> <li>✓ W rekomendacjach wymienia się wiele aktywnych substancji, które mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym (5-fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatynę, bewacyzumab, cetuksymab) oraz w monoterapii (5-fluorouracyl/leukoworyna, kapecytabina, irynotekan, tegafur z uracylem, cetuksymab i <b>panitumumab</b>). Jako podstawę leczenia wymienia się fluoropirymidyny.</li> <li>✓ Leczenie skojarzone 5-FU/leukoworyna+ oksaliplatyna/kapecytabina i oksaliplatyna lub 5-FU/leukoworyna/irynotekan są preferowanymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z dobrym stanem ogólnym i prawidłowym funkcjonowaniem organów.</li> <li>✓ W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują 5-FU lub leukoworyny bądź też leki te są dla nich nieodpowiednie, zaleca się rozważenie wprowadzenia do leczenia raltitreksedu.</li> <li>✓ zgodnie z rekomendacjami możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego, natomiast w przypadku resekcyjnych przerzutów do wątroby zaleca się stosowanie uzupełniającej chemioterapii schematem FOLFOX przez okres 6 mies.</li> <li>✓ Wytoczne nie rekomendują zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem CAPOX. Wytoczne nie odnoszą się do stosowania panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji wskazania terapeutycznego w I linii leczenia.</li> <li>✓ Mimo, że zastosowanie cetuksymabu i panitumumabu skutkuje poprawą wyników, ich wykorzystywanie nie jest rekomendowane u pacjentów opornych na chemioterapię. Dodatkowo panitumumab nie jest rekomendowany jako monoterapia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji genów z rodziny RAS po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi w swoim składzie fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan,</li> <li>✓ Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynach nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy ze względu na brak efektywności kosztowej.</li> </ul>			

w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (program lekowy)

**FOLFOX** – schemat chemioterapii (oksalipatyna + fluorouracyl i leukoworyna); **FOLFIRI** – schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie); **FOLFOXIRI** – schemat chemioterapii (irynotekan, oksalipatyna + fluorouracyl i leukoworyna); **CAPOX** i nazwa zamienna **XELOX** – schemat chemioterapii (kapecytabina + oksalipatyna); **XELIRI** – schemat chemioterapii (kapecytabina + irynotekan); **IRIS** – schemat chemioterapii (irynotekan + S1); **5-FU** – 5-fluorouracyl; **LV** – leukoworyna; **CTH** – chemioterapia; **WT** – gen niezmutowany/typ dziki (ang. *wild type*); **MT** – gen zmutowany (ang. *mutation type*); **EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*); **CET** – cetuksymab; **PMAB** – panitumumab; **BEV** – bewacyzumab

\* cytowane rekomendacje NCCN 2014 zostały zaklasyfikowane na poziomie 2A (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji) z wyjątkiem rekomendacji przy których zamieszczono adnotację 2B (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy braku jedyności NCCN odnośnie stosowności danej interwencji)

\*\* w cytowanych rekomendacjach KCE 2014 wyróżniono „rekomendacje silne” (korzystne i pożądane efekty interwencji wyraźnie dominują nad efektami niepożądanymi, zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane wyraźnie dominują nad korzystnymi i pożadanymi efektami interwencji i nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki) oraz „rekomendacje słabe” (korzystne i pożądane efekty interwencji prawdopodobnie dominują nad efektami niepożądanymi, przypuszczalnie zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane prawdopodobnie dominują nad korzystnymi i pożadanymi efektami interwencji i przypuszczalnie nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki)

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (zgodnie z treścią programu lekowego wnioskowane wskazanie dotyczy I linii leczenia) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych\***

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>W ramach pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego stosowana jest obecnie chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI</i>	<i>Stosowanie (...)panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią (...)schemat FOLFOX u chorych na uogólnionego raka jelita grubego może zastąpić wyjątkową chemioterapię według wymienionych schematów.</i>	<i>Najtańszą metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI.</i>	<i>Dotychczas najskuteczniejszą metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI.</i>	<i>Rekomendowaną metodą pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest chemioterapia według schematu FOLFOX lub FOLFIRI [Źródło: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013]</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</b>  Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CTH trójlekowa wg programu FOLFOXIRI (...)stosowana w Polsce jedynie incydentalnie);</li> <li>✓ CTH dwulekowa wg programu FOLFOX – ok. 15-25% chorych;</li> <li>✓ CTH dwulekowa wg programu XELOX – ok. 10-20% chorych;</li> <li>✓ CTH dwulekowa wg programu FOLFIRI (lub zbliżony program z udziałem IRI) – ok. 40-50% chorych;</li> <li>✓ Monoterapia z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyn (FU lub CAP) – ok. 10-15% chorych;</li> </ul>	<i>Wnioskowany program leczenia może w rzeczywistej praktyce klinicznej zastąpić częściowo CTH dwulekową FOLFIRI oraz FOLFOX/XELOX.</i>	<i>Najtańszym programem leczenia stosowanym we [wnioskowanym – przypis analityka] wskazaniu (...) jest stosowanie monoterapii pochodnymi fluoropirymidyn (fluorouracyl lub kapecytabina).</i>	<i>Za najskuteczniejszą metodę CTH chorych na zaawansowanego raka jelita grubego spośród wymienionych w punkcie 5 [kolumna 2 – przypis analityka] uważa się obecnie stosowanie dwulekowej (bądź trójlekowej) CTH z udziałem OXA, bądź IRI w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyn (FU lub CAP). Te metody leczenia są od ok. 12 lat uważane za standardowe metody chemioterapii w tej sytuacji klinicznej.</i>	<i>Zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Viamedica, Gdańsk 2013 terapie wymienione w punkcie 5 [kolumna 2 – przypis analityka] są wymienione wśród opcji postępowania terapeutycznego I linii CTH paliatywnej u chorych na uogólnionego raka jelita grubego.</i>



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>✓ Leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych – w wymienionym wskazaniu może dotyczyć w Polsce jedynie ograniczonej liczby chorych;</p> <p>✓ BSC – prawdopodobnie ok. 5-10% chorych.</p> <p>Powyższe dane mają charakter szacunkowy i oparte są na doświadczeniach i obserwacjach własnych.</p>				
Ekspert PUO	<p>Obecnie w I linii leczenia stosuje się wyłączną CTH. Większość chorych otrzymuje uproszczone schematy FOLFOX4 i uproszczony schemat FOLFIRI. Odsetek procentowy jest zmienny i wprowadzenie w ostatnich latach programu lekowego z FOLFOX4 w II rzucie leczenia w połączeniu z bewacyzumabem odwróciło proporcję stosowania tych dwóch rodzajów chemioterapii na rzecz FOLFIRI w 1 rzucie. Obecnie 60-70% chorych otrzymuje FOLFIRI, a 30-40% chorych FOLFOX4 [dane własne].</p>	<p>Rozpoczęcie finansowania panitumumabu doprowadzi do „zastępowania wyłącznej CTH przez leczenie skojarzone”. Ze względu na „zdefiniowanie podawania 5-fluorouracylu w dniu 1 i 2 cyklu doprowadza się do możliwości stosowania leczenia z Vectibix wyłącznie w ramach hospitalizacji”. Ekspert zwrócił natomiast uwagę, iż ze względu na fakt, iż bezpieczeństwo wnioskowanego zostało wykazane przez lata praktyki klinicznej, jego stosowanie „powinno być dopuszczone bez konieczności hospitalizacji pacjenta”. Ponadto badanie PEAK wykazało dodatkowo nadzwyczajną skuteczność (mediany czasu przeżycia ok 41 mies.) w przypadku stosowania panitumumabu w połączeniu ze zmodyfikowanym ambulatoryjnym schematem FOLFOX u chorych, których rys kliniczny przypomina chorych opisanych w niniejszej propozycji programu (brak mutacji w genach KRAS/NRAS i stan sprawności PS 0-1). Konieczność hospitalizacji pacjentów do leczenia panitumumabem z pewnością będzie miała wpływ na limitowanie dostępności do leczenia (tzw. kolejki).</p>	<p>Chemioterapia FOLFOX lub FOLFIRI</p> <p>Istnieją dane mówiące o równości obu rodzajów chemioterapii w 1 rzucie leczenia [Źródło: J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37.]</p>	<p>Brak badań porównawczych. (...)</p>	<p>Ekspert nie odniósł się do pytania.</p>

CTH – chemioterapia; IRI – irynotekan; FU – fluorouracylu; CAP – kapecytyna; OXA – oksaliplatyna; BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie objawowe; PUO – Polska Unia Onkologii

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: przerzutowy rak jelita grubego bez mutacji genów z rodziny RAS, I linia leczenia

Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>			
<b>folinian wapnia (leukoworyna)*</b>	nowotwory złośliwe	bezpłatnie	0 PLN
<b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym**</b>			
<b>folinian wapnia (leukoworyna)*</b>	wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	bezpłatnie	0 PLN
<b>kapecytabina</b>	nowotwór złośliwy jelita grubego (ICD-10: C18)  nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19)  nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20) (wybrane wskazania zgodnie z wnioskiem refundacyjnym)	bezpłatnie	0 PLN
karboplatyna			
cisplatyna			
cyklofosfamid			
dakarbazylna			
doksorubicyna			
etopozyd			
<b>fluorouracyl</b>			
ifosfamid			
<b>irynotekan</b>			
lanreaozyd			
mitomycyna			
oktreotyd			
<b>oksaliplatyna</b>			
winblastyna			
winkrystyna			
winorelbina			

\* składowa schematu chemioterapii FOLFOX rekomendowanego we wnioskowanym wskazaniu

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w populacji pacjentów poddanych I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w analizie wnioskodawcy wskazano schemat chemioterapii FOLFOX (oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna). Opis komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

W opinii analityków AOTM wybór komparatora jest zasadny, bowiem jest on zgodny z treścią odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej i opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych, którzy w odpowiedzi na prośbę AOTM udzielili informacji, iż technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są chemioterapia wg schematu FOLFOX (oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna), FOLFIRI (irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna we wlewie), XELOX (lub nazwa zamienna CAPOX: kapecytabina + oksaliplatyna), incydentalnie FOLFOXIRI (irynotekan + oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna) oraz monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyn (fluorouracyl, kapecytabina). Eksperti zgodnie wskazali, że technologiami medycznymi, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię są schematy chemioterapii: FOLOX, FOLFIRI, XELOX. Jako najtańszą terapię stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, eksperci wskazali chemioterapię wg schematu FOLFOX lub FOLFIRI oraz monoterapię z zastosowaniem fluorouracylu lub kapecytabiny, przy czym za najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu uznano chemioterapię wg schematu FOLFOX i FOLFIRI lub w ujęciu bardziej ogólnym, dwulekową bądź trójlekową chemioterapię z udziałem oksaliplatyny lub irynotekanu w skojarzeniu z pochodnymi fluoropirymidyn (fluorouracyl, kapecytabina). Dodatkowo wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego za pomocą analizy MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*) przeprowadzonej przez NICE w 2011 roku wskazują, że największą korzyść osiągnęli pacjenci stosujący schemat FOLFOX, zarówno pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak i czasu wolnego od progresji. Ponadto oszacowano, że dla schematu FOLFOX istnieje największe prawdopodobieństwo najlepszej skuteczności spośród



czterech analizowanych schematów (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI) stosowanych w I linii terapii mCRC zarówno pod względem PFS jak i odpowiedzi na leczenie.

Tabela 12. Komparator wybrany przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>schemat chemioterapii <b>FOLFLOX</b> (oksaliplatyna, fluorouracyl, leukoworyna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>opcja dopuszczona do obrotu na terenie Polski, refundowana w omawianym wskazaniu (I linia leczenia mCRC), zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, a ponadto cechująca się wyższą skutecznością oraz niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wyższą skuteczność udowodniono w: przeprowadzonym przez NICE w 2011 porównaniu pośrednim metodą MTC, które wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, przy nieistotnej statystycznie tendencji na korzyść FOLFOX odnośnie do PFS.</li> <li>✓ niższy koszt stwierdzono na podstawie oszacowania kosztów poszczególnych schematów CTH: FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (313,47 zł), natomiast koszty stosowania pozostałych schematów są wyższe i wynoszą 354,35 zł w przypadku FOLFIRI oraz 1604,99 zł w przypadku stosowania schematu CAPOX.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W procesie wyboru komparatora wnioskodawca uwzględnił 3 schematy chemioterapii: FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX (CAPOX). Wybrane opcje terapeutyczne są zgodne z wytycznymi postępowania w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego oraz opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych.</li> <li>▪ Wnioskodawca powołując się na porównanie pośrednie przeprowadzone przez NICE w 2011, wnioskuje o istotnej statystycznie przewadze schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie. W przeciwieństwie do tych doniesień, jeden z ankietowanych ekspertów klinicznych powołuje się na dowody mówiące o równości schematów chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI w pierwszej linii leczenia.<sup>2</sup></li> </ul>

CTH – chemioterapia, mCRC – zaawansowany rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); FOLFOX – schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna); FOLFIRI – schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie); MTC – metoda wykonania porównania pośredniego (ang. *Mixed Treatment Comparison*); XELOX lub zamienna nazwa CAPOX – schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej przedstawiono wyniki oraz wnioski pochodzące z 5 odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących zastosowania panitumumabu z skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, jednak żadne z nich nie odpowiadało w pełni na pytanie kliniczne z uwzględnieniem populacji, interwencji i komparatora:

1. systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania przeciwciał anty-EGFR (cetuksymab i panitumumab) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, na podstawie danych uzyskanych z Medline, PubMed i Google od 2001 roku i przeprowadzonej analizy jakościowej (*Amuamuta 2013*),
2. ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z dzikim typem genu KRAS na podstawie danych uzyskanych z PubMed, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL, DSR, DARE), abstraktów głównych konferencji onkologicznych (listopad 2010) i przeprowadzonej metaanalizy (*Ibrahim 2011*),
3. ocena wpływu dodania przeciwciała monoklonalnego anty EGFR do chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego na przeżycie wolne od progresji choroby – PFS i przeżycie całkowite – OS na podstawie danych uzyskanych z Medline (PubMed), ASCO, ESMO, materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych ASCO, ESMO, ASCO-Gastrointestinal Symposium, ESMO, ECCO (listopad 2010) i przeprowadzonej metaanalizy (*Loupakis 2012*),

<sup>2</sup> W nadesłanej opinii, jeden z ankietowanych ekspertów klinicznych powołuje się na badanie *Tournigand 2004 (FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study.)*. W badaniu tym porównywano skuteczność schematu chemioterapii w układzie FOLFOX-6 -> FOLFIRI ze schematem FOLFIRI -> FOLFOX-6. Uzyskano następujące wyniki dla I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego: odpowiedź na leczenie (RR, ang. *response rate*) dla schematu FOLFIRI 56% pacjentów vs 54% dla schematu FOLFOX-6; mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla schematu FOLFIRI 8,5 miesiąca vs 8 miesięcy dla schematu FOLFOX-6 (p=0,26, wyn k *nieistotny statystycznie*).

4. ocena skuteczności cetuksymabu i panitumumabu w terapii zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z dzikim typem genu KRAS na podstawie danych uzyskanych z PubMed i ASCO (sierpień 2010) oraz przeprowadzonej metaanalizy (Petrelli 2011),
5. ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej z chemioterapii opartej na oksaliplatynie w skojarzeniu z panitumumabem lub cetuksymabem w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z dzikim typem genu KRAS na podstawie danych uzyskanych z Medline, EMBASE, Cochrane Library, ASCO, ESMO (czerwiec 2012) i przeprowadzonej metaanalizy (Zhou 2012).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których przedmiotem oceny byłaby skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w języku polskim lub angielskim (uwzględniono bazy informacji medycznych: Medline, Embase, Cochrane Library). W powyższym kontrolnym wyszukiwaniu, przeprowadzonym przez Agencję, nie odnaleziono innych opracowań wtórnych, opublikowanych przed datą złożenia wniosku, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono krótki opis opublikowanych przeglądów systematycznych, oceniających efektywność kliniczną zastosowania panitumumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

W opracowaniu wtórnym **Amuamuta 2013** (porównanie interwencji cetuksymab ± chemioterapia i panitumumab ± chemioterapia [FOLFOX, FOLFIRI]), stwierdzono, iż niezależnie od linii leczenia, w której badane przeciwciała monoklonalne były stosowane, panitumumab i cetuksymab zapewniają znaczącą korzyść w leczeniu mCRC zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z CTH, a skuteczność jest ograniczona do pacjentów z dzikim typem genu KRAS.

Pozostałe opracowania wtórne, włączone do AKL wnioskodawcy, stanowiły metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych, w których tylko jedno badanie – PRIME z 2010 roku, odnosiło się do ocenianej technologii (PMAB+FOLFOX). W związku z czym wyniki powyższych metaanaliz nie odnoszą się bezpośrednio do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca włączył do przedłożonej AKL następujące metaanalizy:

- **Ibrahim 2011** (porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów anty-EGFR u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w którym źródło danych stanowiły 4 badania kliniczne);
- **Loupakis 2012** (metaanaliza przeprowadzona na podstawie 8 randomizowanych badań klinicznych, mająca na celu określenie klinicznego wpływu zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR w I linii leczenia mCRC, na uzyskaną odpowiedź na zastosowaną terapię);
- **Petrelli 2011** (ocena efektów cetuksymabu i panitumumabu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i genem KRAS typu dzikiego na podstawie 7 randomizowanych badań klinicznych);
- **Zhou 2012** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii na bazie oksaliplatyny w skojarzeniu z cetuksymabem lub panitumumabem w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego na podstawie 4 badań RCT, wśród których uwzględniono 2 publikacje dotyczące badania PRIME, jedną z 2010 roku oraz abstrakt konferencyjny z 2011 roku).

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania w głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i The Cochrane Library oraz Biomed Central, które jako źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo analizowano referencje odnalezionych doniesień naukowych, doniesienia z konferencji naukowych, rejestry badań klinicznych, strony internetowe towarzystw naukowych, rejestry badań klinicznych na stronach internetowych wybranych producentów leków oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych. Wyszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2013 roku. Zastosowano hasła dotyczące populacji, wnioskowanej technologii, komparatora oraz typu badania, nie stosowano natomiast ograniczeń do punktów końcowych, co pozwoliło na zachowanie wysokiej czułości zastosowanej strategii wyszukiwania.

W trakcie przeszukiwania nie zastosowano ograniczeń w odniesieniu do języka publikacji oraz przedziału czasowego, w którym opublikowano dane doniesienie naukowe. Wyszukiwanie wnioskodawcy, z zastosowaniem powyższej strategii (zweryfikowanej uprzednio przez innego autora przedłożonej AKL), zostało przeprowadzone przez jednego analityka, zaś odnalezione abstrakty analizowały niezależnie już dwie osoby.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 10 kwietnia 2014 r. W jego przebiegu nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które powinny zostać włączone przez Wnioskodawcę do analizy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Nie odnaleziono również publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z mCRC i z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia mCRC)</li> </ul>	Badania przeprowadzone u dzieci	- Brak uwag, kryteria zgodne z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>panitumumab (PMAB) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg m-c i.v. raz na dwa tyg.)</li> </ul>	Brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- W projekcie programu lekowego, który został dołączony do wniosku refundacyjnego określono, że schemat FOLFOX będzie podawany w wariacie FOLFOX-4.</li> <li>- Podobnie rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 rok dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego zalecają stosowanie wariantu FOLFOX-4. W pozostałych wytycznych często rekomenduje się schemat FOLFOX bez wyszczególnienia jego wariantu.</li> <li>- W opinii prof. M. Krzakowskiego, należy rozważyć możliwość uwzględnienia we wnioskowanym programie lekowym schematu chemioterapii FOLFOX-4 lub mFOLFOX-6 (na podstawie badania PEAK 2014, w którym porównywano panitumumab i bewacyzumab łączenie z chemioterapią według schematu mFOLFOX-6, w którym w grupie leczonej panitumumabem uzyskano medianę OS o 10 mies. dłużej niż w badaniu PRIME, gdzie panitumumab skojarzono ze schematem chemioterapii FOLOX-4)</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna)</li> </ul>	Brak	Zgodnie z oceną wyboru komparatorów.
Punkty końcowe	<p><u>Przynajmniej jeden z następujących PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>częstość resekcji przerzutów (całkowitej, częściowej),</li> <li>jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS),</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>	Brak	Nie pomięto punktów końcowych istotnych klinicznie, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, np. celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową</li> </ul>	Brak	Kryteria selekcji nie wykluczają badań o najwyższej jakości oraz badań obejmujących ocenę skuteczności zarówno klinicznej, jak i praktycznej.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne</li> </ul>	Brak	Brak uwag

PK – punkt końcowy; mCRC – (ang. *metastatic colorectal cancer*) zaawansowany rak jelita grubego

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Vectibix, przedstawionej przez wnioskodawcę, włączono 1 randomizowane badanie PRIME, opisane w 19 publikacjach<sup>3</sup>, oceniające panitumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4, w porównaniu do podawania samej chemioterapii w tymże schemacie, jako I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*). Podstawowy cel badania stanowiła ocena wpływu podania panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 na przeżycie wolne od progresji (PFS) w grupie pacjentów ze zmutowanym i niezmutowanym genem z rodziny RAS – genem KRAS. Dodatkowo nowsze publikacje, dotyczące badania PRIME z 2010 r., przedstawiają wyniki prospektywno-retrospektywnych analiz pacjentów w odniesieniu do mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS) oraz BRAF.

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedno badanie retrospektywne, obejmujące pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych panitumumabem w jednym z hiszpańskich ośrodków onkologicznych (*Lopez Lopez 2011*). Badanie to zostało wykorzystane do określenia efektywności praktycznej wnioskowanej technologii.

---

<sup>3</sup> Publikacje do badania PRIME: *Douillard 2010* publikacja główna z załącznikami, *Bennett 2011a*, *Bennet 2011b*, *Burkes 2011*, *Douillard 2013a* z załącznikami, *Douillard 2013b*, *Douillard 2012*, *Douillard 2011a*, *Douillard 2011b*, *Douillard 2010b*, *Douillard 2010c*, *Douillard 2009*, *Oliner 2013*, *Peeters 2012*, *Siena 2011a*, *Siena 2011b*, *Siena 2010*, *Siena 2008*, *Wang 2012*



Tabela 14. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PRIME</b></p> <p>(<i>Douillard 2010 – publikacja główna, Bennett 2011a, Bennet 2011b, Burkes 2011, Douillard 2013a, Douillard 2013b, Douillard 2012, Douillard 2011a, Douillard 2011b, Douillard 2010b, Douillard 2010c, Douillard 2009, Oliner 2013, Peeters 2012, Siena 2011a, Siena 2011b, Siena 2010, Siena 2008, Wang 2012</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>badanie sponsorowane przez Amgen</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe, 133 instytucje w 19 krajach;</p> <p>- <b>liczba ramion:</b> 2;</p> <p>- typ badania: RCT III fazy, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych;</p> <p>- <b>randomizacja:</b> tak, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0-1 lub 2); brak opisu metody randomizacji;</p> <p>- <b>zaślepienie:</b> brak (zaślepieni zostali badacze oceniający odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST);</p> <p>- <b>okres obserwacji</b> dla pierwszorzędownego punktu końcowego PFS: 13,2 mies. w grupie PMAB+ FOLFOX-4 i 12,5 mies. w grupie FOLFOX-4</p> <p>W przypadku bezpieczeństwa pacjenci byli obserwowani 30 dni po ostatnim cyklu leczenia, w przypadku analizy przeżycia informacje zbierano co 3 mies.;</p> <p>- <b>typ hipotezy:</b> <i>bd*</i></p>	<p>- <b>grupa badana (PMAB + FOLFOX-4):</b></p> <p><u>PMAB:</u> <i>i.v.</i> we wlewie 1-godz. 6mg/kg w dniu 1. przed podaniem FOLFOX-4, cykl powtarzany co 2 tyg. Jeżeli tolerancja leku była dobra, kolejne wlewy mogły trwać 30 min.</p> <p><u>FOLFOX-4:</u> - oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu, - folinian wapnia 200 mg/m<sup>2</sup> (lub ekwiwalent) <i>i.v.</i> we wlewie, a następnie - fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> bolus i - fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> w 22-godz. ciągłym wlewie w dniach: 1. i 2., Cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>- <b>grupa kontrolna (FOLFOX-4):</b></p> <p><u>FOLFOX-4:</u> - oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu, - folinian wapnia 200 mg/m<sup>2</sup> (lub ekwiwalent) <i>i.v.</i> we wlewie, a następnie - fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> bolus i - fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> <i>i.v.</i> w 22-godz. ciągłym wlewie w dniach: 1. i 2., Cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.</p>	<p>- <b>kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat;</li> <li>nieleczony wcześniej gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;</li> <li>stan sprawności wg ECOG 0–2;</li> <li>dozwolona CTH adjuwantowa oparta na fluorouracylu, w przypadku gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii;</li> <li>obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany (≥20 mm);</li> <li>dostępny preparat tkanki nowotworowej z guza pierwotnego lub przerzutu zatapiany w parafinie, w celu centralnej analizy biomarkerów.</li> </ol> <p>Ocena ekspresji EGFR oraz mutacji genu KRAS nie była wymagana w momencie włączenia do badania</p> <p>- <b>kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny</li> </ol> <p>- <b>liczebność grup:</b> ✓ <b>pacjenci z typem dzikim genu KRAS:</b> <b>PMAB+FOLFOX-4:</b> 325 <b>FOLFOX-4:</b> 331 ✓ <b>pacjenci z typem dzikim genów KRAS i NRAS</b> (na podstawie prospektywno-retrospektywnej analizy – publikacja <i>Douillard 2013</i>): <b>PMAB+FOLFOX-4:</b> 259 <b>FOLFOX-4:</b> 253</p>	<p>- <b>pierwszorzędowny:</b> przeżycie wolne od progresji (PFS) – w zaślepionych centralnych badaniu radiologicznym</p> <p>- <b>drugorzędowny:</b> przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (ORR, CR, PR, SD), częstość resekcji (całkowitej, częściowej), toksyczność wg NCI-CTC v.3.0 (zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane), jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS).</p>
<p><b>Lopez Lopez 2011</b></p> <p>(ocena skuteczności praktycznej)</p>	<p>- <b>badanie retrospektywne;</b></p> <p>- <b>liczba ośrodków:</b> jeden ośrodek onkologiczny w Hiszpanii</p> <p>- <b>okres obserwacji:</b> mediana: 10 mies. (0,6; 45)</p>	<p>- <b>interwencja badana:</b> panitumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią – najczęściej stosowano FOLFOX/XELOX (64%), irynotekan (27%), FOLFIRI/XELIRI (3%), fluorouracyl/kapecytabina (1,5%)</p>	<p>- <b>liczebność populacji:</b> 67 osób (sumarycznie, I-III linia leczenia mCRC, bez podziału względem mutacji genu KRAS), w tym: ✓ z typem dzikim genu KRAS n = 48 (72%) ✓ leczonych w I linii: 55% chorych (11 cykli)</p>	<p>- przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - odpowiedź na leczenie, - działania niepożądane.</p>

\* W AKL wnioskodawcy podano, iż badanie PRIME zostało zaprojektowane z hipotezą badawczą *superiority* (co oznacza iż, miałyby na celu udowodnienie wyższości stosowania terapii PMAB+FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC), jednakże w toku weryfikacji danych, przedstawionych w analizie wnioskodawcy, nie zidentyfikowano niniejszego zapisu w publikacjach pełnotekstowych z niniejszego badania (*Douillard 2010 i Douillard 2013*). Odnaleziono tam informacje mówiące jedynie o tym, iż pierwszorzędownym przedmiotem badania PRIME była ocena skuteczności dołączenia PMAB do chemioterapii w schemacie FOLFOX-4, stosowanej jako I linii leczenia mCRC u chorych z genem KRAS typu dzikiego lub z mutacją w tym genie, w odniesieniu do PFS.

Warto podkreślić, iż po zakończeniu udziału w badaniu PRIME, ze względu na progresję choroby, 8% pacjentów z ramienia PMAB+FOLFOX-4 oraz ok. 18% pacjentów z ramienia FOLFOX-4 otrzymywało w II linii terapię anti-EGFR przeciwciałami monoklonalnymi. Mediana czasu do terapii anti-EGFR od momentu randomizacji wynosiła ok. 18 miesięcy w grupie PMAB+FOLFOX-4 i ok. 11 miesięcy w ramieniu FOLFOX-4. Natomiast chemioterapię zawierającą w swoim składzie: oksaliplatynę, irynotekan i/lub fluoropirymidynę otrzymało w II linii leczenia, 62% pacjentów z ramienia FOLFOX-4 oraz 53% pacjentów z ramienia PMAB+FOLFOX-4, zaś chemioterapię zawierającą bewacyzumab otrzymało odpowiednio 12% i 15% pacjentów w tych grupach.

Tabela 15. Opis kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>Skala VAS</b> (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )	Jest to skala analogowo-wzrokowa. Pozwala na uzyskanie subiektywnej oceny chorego, dotyczącej nasilenia danego objawu czy dolegliwości. Oceny dokonuje się na skali, której początek oraz koniec wyrażają minimalne oraz maksymalne możliwe nasilenie danej cechy lub objawu. Odczyt polega na zmierzeniu długości odcinka pomiędzy minimalnym nasileniem danej cechy a znacznikiem postawionym przez ankietowanego <u>Interpretacja wyniku:</u> Jest zależna od badanego objawu, w przypadku jakości życia większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia chorego, natomiast w przypadku bólu wzrost wyniku należy rozumieć jako pogorszenie stanu chorego	brak uwag
<b>EuroQoL EQ-5D HSI</b>	EQ-5D służy do oceny ogólnie pojętego stanu zdrowia w odniesieniu do 5 aspektów życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ możliwości ruchliwych (<i>mobility</i>);</li> <li>▪ zdolność do opieki nad sobą (<i>self-care</i>);</li> <li>▪ codziennej aktywności (<i>usual activities</i>);</li> <li>▪ ból/dyskomfort (<i>pain/discomfort</i>);</li> <li>▪ niepokój/depresja (<i>anxiety/depression</i>).</li> </ul> Na każde z nich można udzielić jednej z trzech odpowiedzi, co w sumie daje 243 stany zdrowia (3 możliwe odpowiedzi, na każde z 5 zagadnień, co daje 3 <sup>5</sup> =243)	brak uwag

Źródło: Sobczyk 2008

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie PRIME włączone do przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę (porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PMAB+FOLFOX-4 vs. FOLFOX) było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym III fazy z równoległą grupą kontrolną, pierwotnie zaprojektowanym w celu porównania skuteczności leczenia u wszystkich zrandomizowanych chorych. Cel badania został jednakże zmieniony, przed wykonaniem jakiegokolwiek analizy skuteczności, na określenie różnicy w PFS i OS u chorych z genem KRAS typu dzikiego. Aby zapewnić odpowiednią moc badania zwiększono założoną pierwotną liczebność badanej próbki do 1 150 pacjentów. Ostatecznie do badania włączono 1 183 chorych, z których u 1 096 (93%) możliwe było oznaczenie statusu genu KRAS w eksonie 2, a u 60% pacjentów nie stwierdzono mutacji tego genu (KRAS typ dziki).

Badanie PRIME to badanie otwarte, zaś zaślepienie dotyczyło jedynie badaczy oceniających odpowiedź na leczenie w badaniu radiologicznym wg kryteriów RECIST. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny oraz stan sprawności wg ECOG. Nie opisano jednak metody jej przeprowadzenia, jak również ukrycia kodu alokacji oraz utraty pacjentów z badania, co stanowi ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników, oraz wniosków wynikających z badania. Należy jednakże podkreślić, iż w publikacji *Douillard 2010* podano, że u 87 pacjentów stanowiących 4,7% populacji, nie było możliwe określenie statusu genu KRAS, co spowodowało wykluczenie pacjentów z analizy.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*) z uwzględnieniem pacjentów zrandomizowanych, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wielkości zmian przerzutowych przez badaniem. Podobnie, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z mITT, uwzględniając zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lek.

W badaniu nie określono hipotezy badawczej. Zostało ono natomiast zaprojektowane w celu oceny skuteczności dołączenia PMAB do chemioterapii w schemacie FOLFOX-4, stosowanej jako I linii leczenia mCRC u chorych z genem KRAS typu dzikiego lub z mutacją w tym genie, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.

Należy zauważyć, iż jakość badania została oceniona przez Wnioskodawcę wg skali Jadad na niską (przyznano bowiem 1/5 punktów, przyznając jedynie punkt za randomizację).

### **Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej opartej na badaniu PRIME:

1. Brak stratyfikacji ze względu na KRAS, jednak z przeprowadzeniem prospektywnej analizy ze względu na status KRAS.
2. Pierwotna ocena wyników dla mutacji lub jej braku tylko w genie KRAS, dodatkowe prospektywno retrospektywne analizy dotyczące innych mutacji w rodzinie genów RAS oraz BRAF przeprowadzone zostały po zakończeniu badania.

### **Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków AOTM:**

1. Należy zauważyć, iż chorzy, w badaniu PRIME, u których nastąpiła progresja choroby, jako II linię leczenia otrzymywali: chemioterapię z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu i/lub fluoropirymidyny, bądź chemioterapię zawierającą bewacyzumab (15% chorych w grupie pacjentów leczonych PMAB+FOLFOX-4 vs. 12% w ramieniu FOLFOX-4), lub terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR (odpowiednio: 8% vs. 18% chorych), zaś zastosowanie tych ostatnich w II linii leczenia, nie jest w Polsce finansowane ze środków publicznych, a więc schemat zastosowanych terapii nie odpowiada w pełni rzeczywistej praktyce leczenia mCRC w Polsce – ogranicza to wiarygodność zewnętrznych otrzymanych wyników.
2. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18- C 20)”, do leczenia PMAB+FOLFOX będą kwalifikowane jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności ogólnej: 0-1 w skali Zubroda-WHO, natomiast do badania PRIME włączano również chorych o gorszym stanie sprawności, ocenionym w skali ECOG-WHO na 2 pkt, co mogło mieć niekorzystny wpływ na uzyskane w tym badaniu wyniki, a tym samym ogranicza również możliwość ich odniesienia do rzeczywistej populacji, w której lek ten będzie stosowany.

#### **3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

W analizie klinicznej, przedłożonej przez wnioskodawcę, odstąpiono od wykonania syntezy ilościowej wyników (metaanalizy) z uwagi na włączenie do AKL tylko jednego badania (PRIME), opisanego w 19 publikacjach. Wyniki tego badania zostały zestawione w postaci tabelarycznej oraz szczegółowo opisane przez autorów AKL wnioskodawcy.

#### **3.3.2. Wyniki analizy skuteczności**

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowe wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy, w podziale na subpopulacje z typem dzikim genu KRAS (ekson 2) oraz brakiem mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS – eksony: 2, 3 i 4). Dodatkowo opisano różnicę w wynikach względem przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy subpopulacjami pacjentów, wyodrębnionymi ze względu na występowanie, bądź brak, mutacji w genie KRAS oraz genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS). Należy zauważyć, iż w badaniu PRIME przedstawiono również wyniki dla mutacji w genie BRAF, jednakże w związku z faktem, iż w powyższym badaniu zaobserwowano wyraźnie mniejszy związek pomiędzy występowaniem tychże mutacji w porównaniu z mutacjami w genach z rodziny RAS (KRAS, NRAS), a skutecznością terapii panitumumabem w skojarzeniu z FOLFOX-4, oraz iż zgodnie z treścią *ChPL Vectibix*, w której zawarto stwierdzenie, że: „mutacje BRAF w eksonie 15. okazały się być czynnikiem prognostycznym gorszego przebiegu choroby, ale nie predykcyjnym braku skuteczności leczenia panitumumabem”, odstąpiono od ich prezentacji w AWA.

Warto podkreślić, iż ze względu na fakt, że w przebiegu przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie, które spełniało predefiniowane kryteria włączenia, w AWA zdecydowano się przedstawić również wyniki, zaczerpnięte z abstraktów i posterów konferencyjnych dostępnych dla badania PRIME. Dlatego też należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność tychże wyników (w treści AWA zostały one oznaczone odpowiednim przypisem pod tabelami z wynikami).

Dodatkowo przeanalizowano wyniki badania retrospektywnego *Lopez Lopez 2011*, stanowiącego źródło informacji na temat efektywności rzeczywistej panitumumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, a następnie porównano płynące z niego wnioski z wynikami badania RCT PRIME.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

❖ **Przeżycie wolne od progresji (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy**

**pacjenci bez mutacji w genie KRAS oraz pacjenci bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS (dodatkowo przedstawiono wyniki dla punktu końcowego czas do progresji – TTP)**

Analiza wyników badania PRIME, wykazała, że w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 obserwowano dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS), wyrażoną w miesiącach, niż w ramieniu, w którym podawano jedynie schemat chemioterapii FOLFOX-4. Różnica pomiędzy badanymi grupami była zaś istotna statystycznie. Wyniki świadczą o większej skuteczności terapii PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 w odniesieniu do PFS w grupie pacjentów bez mutacji w genie KRAS, grupie pacjentów bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (NRAS i KRAS), oraz PFS z uwzględnieniem jakości życia wśród pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w genie KRAS. Dodatkowo wyniki badania PRIME wskazują na dłuższy czas do progresji guza wyrażony w miesiącach (TTP) w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu z ramieniem FOLFOX-4 w podgrupie pacjentów bez mutacji genu KRAS (w eksonie 2) – różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki, odnoszące się do punktu końcowego PFS oraz TTP przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Czas przeżycia wolny od progresji choroby dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (pacjenci bez mutacji w genie KRAS oraz pacjenci bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS: KRAS i NRAS)**

Punkt końcowy (subpopulacja)	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami HR (95% CI), wartość p
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>PFS</b> (brak mutacji w genie KRAS w eksonie 2)	325	9,6 (9,2; 11,1)	331	8,0 (7,5; 9,3)	<b>0,80 (0,66; 0,97), p=0,02</b>
<b>PFS</b> (brak mutacji w obrębie rodziny genów RAS: KRAS i NRAS)*	259	10,1 (9,3; 12,0)	253	7,9 (7,2; 9,3)	<b>0,72 (0,58; 0,90), p=0,004</b>
<b>PFS QoL**</b> (brak mutacji w genie KRAS)	325	8,5	331	7,2	<b>p = 0,02</b>
<b>TTP**</b> (brak mutacji w genie KRAS)	325	10,8	331	9,2	<b>0,77 (0,62; 0,97), p=0,02</b>

PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PFS QoL – przeżycie wolne od progresji z uwzględnieniem jakości życia (ocena korzyści ze stosowania konkretnej terapii z jednoczesnym uwzględnieniem toksyczności, czasu przeżycia ogólnego i bezobjawowego); TTP – czas do progresji (ang. *time to progression*)

\* populacja zawężona względem populacji bez mutacji w genie KRAS (zgodnie z publikacją *Douillard 2013* odnoszącą się do badania PRIME, u 108 pacjentów stanowiących 17% grupy pacjentów bez mutacji w genie KRAS, u których można było wykonać ocenę statusu genów z rodziny RAS, wykazano inną mutację w tych genach), badano mutacje genu KRAS w eksonie 3 (kodon 61) i eksonie 4 (kodon 117 i 146) oraz mutacje genu NRAS w eksonie 2 (kodon 12 i 13), eksonie 3 (kodon 61) oraz w eksonie 4 (kodon 117 i 146)

\*\* wyniki podane w abstraktach konferencyjnych

❖ **Przeżycie całkowite (OS)**

**pacjenci bez mutacji w genie KRAS oraz pacjenci bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS**

Na podstawie wyników badania PRIME, wykazano stosowanie PMAB+FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC, wydłuża medianę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z terapią z zastosowaniem jedynie schematu chemioterapii FOLFOX-4. Dłuższą medianę OS w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 stwierdzono w subpopulacji chorych: bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (NRAS i KRAS) zarówno w analizie pierwotnej (w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło) jak i przedłużonej (dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło, niezależnie od przyczyny zgonu) oraz bez mutacji w eksonie 2 genu KRAS w analizie przedłużonej (jw.). Różnice między analizowanymi grupami były istotne statystycznie. Jednocześnie w analizie pierwotnej wykazano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie pacjentów bez mutacji w genie KRAS w ramieniu PMAB+ FOLFOX-4 w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko CTH, jednakże różnica między grupami była nieistotna statystycznie. W odniesieniu do grupy pacjentów bez mutacji w genie KRAS osiągnięto istotność statystyczną dla



przeżycia całkowitego uwzględniającego jakość życia, a wyniki świadczą o różnicy na korzyść terapii PMAB+FOLFOX-4.

Szczegółowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (pacjenci bez mutacji w genie KRAS oraz pacjenci bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS: KRAS i NRAS)**

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami HR (95% CI) wartość p
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>OS</b> <b>analiza pierwotna**<sup>a</sup></b> (brak mutacji w genie KRAS w eksonie 2)	325	23,9 (20,3; 28,3)	331	19,7 (17,6; 22,6)	0,83 (0,67; 1,02) p=0,072
<b>OS</b> <b>analiza pierwotna***<sup>a</sup></b> (brak mutacji w obrębie rodziny genów RAS: KRAS i NRAS)** <sup>a</sup>	259	26,0 (21,7; 30,4)	253	20,2 (17,7; 23,1)	<b>0,78 (0,62; 0,99)</b> <b>p=0,04</b>
<b>OS QoL***</b> (brak mutacji w genie KRAS)	325	22,4	331	18,6	<b>p = 0,04</b>

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); OS QoL – przeżycie całkowite z uwzględnieniem jakości życia

\* w analizie przedłużonej: PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 23,8 mies. [95%CI: 20,0; 27,7] vs 19,4 mies. [95% CI: 17,4; 22,6], **HR=0,83** [95% CI: **0,70; 0,98**], **p=0,03**

\*\* w analizie przedłużonej: PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 25,8 mies. [95%CI: 21,7; 29,7] vs 20,2 mies. [95% CI: 17,6; 23,6], **HR=0,77** [95% CI: **0,64; 0,94**], **p=0,009**

\*\*\* populacja zawężona względem populacji bez mutacji w genie KRAS (zgodnie z publikacją *Douillard 2013* odnoszącą się do badania PRIME, u 108 pacjentów stanowiących 17% grupy pacjentów bez mutacji w genie KRAS, u których można było wykonać ocenę statusu genów z rodziny RAS, wykazano inną mutację w tych genach), badano mutacje genu KRAS w eksonie 3 (kodon 61) i eksonie 4 (kodon 117 i 146) oraz mutacje genu NRAS w eksonie 2 (kodon 12 i 13), eksonie 3 (kodon 61) oraz w eksonie 4 (kodon 117 i 146)

\*\*\*\* wyniki podane w abstrakcie konferencyjnym

<sup>a</sup> analiza pierwotna, tj. w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło; analiza przedłużona dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło z jakiegokolwiek powodu

#### ➤ Wpływ stosowania leczenia II linii na przeżycie całkowite (OS)<sup>4</sup>

Zgodnie z opisaną wcześniej charakterystyką badania PRIME, u pacjentów, u których doszło do progresji choroby możliwe było zastosowanie w II linii leczenia m.in. dodatkowego leczenia anty-EGFR. W celu oceny potencjalnego wpływu dodatkowego leczenia anty-EGFR na przeżycie całkowite, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, pochodzące z posteru konferencyjnego z badania PRIME z 2011 roku (*Siena 2011*). Wykazano w niej, iż we wszystkich 3 modelach analiz wrażliwości<sup>5</sup> przeżycie całkowite uległo poprawie w porównaniu z wartościami uzyskanymi w analizie podstawowej. Na podstawie powyższej analizy stwierdzono, iż: większa częstość stosowania anty-EGFR w II linii leczenia u pacjentów z grupy FOLFOX-4 prawdopodobnie przyczyniała się do wydłużenia przeżycia po progresji w tej grupie pacjentów, co z kolei mogło mieć wpływ na obniżenie różnicy w OS pomiędzy badanymi pacjentami leczonymi PMAB+FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4.

#### ❖ Odpowiedź na leczenie

##### **pacjenci bez mutacji w genie KRAS**

W ocenie odpowiedzi na leczenie jedynie w odniesieniu do częściowej odpowiedzi zaobserwowana różnica między ramionami badania: PMAB+FOLFOX-4 i FOLFOX-4, przekroczyła poziom istotności statystycznej [RB=1,17 (95%CI: 1,001; 1,36)] przy stwierdzeniu częściowej odpowiedzi na zastosowaną terapię u 55% chorych, leczonych z zastosowaniem PMAB+FOLFOX-4 oraz u 47% chorych w grupie otrzymującej jedynie

<sup>4</sup> na podstawie abstraktu konferencyjnego

<sup>5</sup> Analiza wrażliwości została przeprowadzona przy zastosowaniu: metody Bransona Whiteheada – w celu określenia OS u pacjentów z ramienia kontrolnego badania PRIME [przyjmujących FOLFOX-4], leczonych anty-EGFR po wystąpieniu progresji; metody Rank preserving structural failure time model (RPFST) – dla oszacowania różnic w przeżyciu całkowitym, w chwili gdy pacjenci otrzymywali jedynie terapię w I linii; metody Lawa – w celu oszacowania OS u pacjentów, otrzymujących terapię anty-EGFR, mających inne rokowanie niż osoby, które tej terapii nie przyjmowały.

FOLFOX-4. Ponadto w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 względem ramienia FOLFOX-4 zaobserwowano również większy odsetek obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie (odpowiednio: 55% vs. 48%), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamiennej statystycznie.

Dodatkowo wykazano porównywalną medianę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz dłuższą o 2,3 mies. medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR) na korzyść terapii PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu do leczenia jedynie CTH w schemacie: FOLFOX-4.

Szczegółowe wyniki, dotyczące omawianych powyżej punktów końcowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji (w eksonie 2)

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4 nb/Nb (%)	FOLFOX-4 nk/Nk (%)	RR/RB (95% CI)**
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/317 (0%)	1/323 (0,3%) <sup>^</sup>	RB = 0,34 (0,01; 8,31)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	175/317* (55%)	154/323 (48%)	p=0,07
Częściowa odpowiedź na leczenie	175/317 (55%)	153/323 (47%)	<b>RB=1,17 (1,001; 1,36)</b>
Stabilna choroba	95/317 (30%)	117/323 (36%)	RB = 0,83 (0,66; 1,03)
Resekcje przerzutów	34/325 (10,5%)	31/331 (9,4%)	RB = 1,12 (0,70; 1,77)
Progresja lub zgon	199/325 (61%)	215/331 (65%)	RR = 0,94 (0,84; 1,06)
Zgony	165/325 (51%)	190/331 (57%)	RR = 0,88 (0,77; 1,02)

RB - korzyść względna (ang. *relative benefit*); nb/nk – liczba chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy odpowiednio w ramieniu badanym i kontrolnym, Nb/Nk- liczba chorych odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*)

\* W analizie klinicznej, przedstawionej przez wnioskodawcę, do oszacowania wartości RB dla ORR przyjęto liczebność populacji w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 równą 325, podczas gdy zgodnie z tabelą A2, przedstawioną w załączniku (*appendix*) do badania *Douillard 2010* prawidłowa wartość wynosi 317. W związku z powyższym, odstąpiono od przedstawienia wartości RB dla punktu końcowego odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, która została oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie nieprawidłowych danych. Ograniczono się do przytoczenia wartości p zaczerpniętej z badania.

\*\* obliczone przez autorów analizy klinicznej wnioskodawcy

<sup>^</sup> obliczenie analityka AOTM

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji (w eksonie 2)

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4	
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
TTR*	325	1,8 (1,8;1,9)	331	1,9 (1,9; 2,1)
DOR*	325	11,1 (9,5;13,0)	331	8,8 (7,8; 9,7)

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*)

\* na podstawie abstraktu konferencyjnego

### ❖ Jakość życia<sup>6</sup>

#### **pacjenci bez mutacji w genie KRAS**

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EuroQol. Zarówno wyniki jego pierwszej części (EQ-5D HSI), odnoszącej się do oceny jakości życia w odniesieniu do jego 5 obszarów oraz drugiej części – wizualnej skali analogowej VAS, dotyczącej oceny stanu zdrowia, nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania: PMAB+FOLFOX-4 i FOLFOX-4.

Poniżej przedstawiono różnice względem wartości wyjściowej w I linii leczenia mCRC w liniowym modelu mieszanym<sup>7</sup>:

<sup>6</sup> na podstawie *Bennett 2011*

<sup>7</sup> Za pomocą liniowego modelu mieszanego (ang. *linear mixed effect model*) analizowano zmianę w czasie wyników kwestionariuszy EQ-5D HSI oraz EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej.

✓ EQ-5D HSI dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4

LSM<sup>8</sup> = -0,005 (95% CI: -0,032; 0,022) – obserwowano nieznaczne nieistotne klinicznie poprawy jakości życia względem wartości wyjściowej, mierzonej za pomocą EQ-5D HSI, w obrębie obu badanych ramion, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami była nieistotna klinicznie i statystycznie;

✓ EQ-5D VAS dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4

LSM<sup>9</sup> = -0,653 (95% CI: -2,925; 1,618) – zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej obserwowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowej mierzonej za pomocą EQ-5D VAS, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami była nieistotna klinicznie i statystycznie

Tabela 20. Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu KRAS – liniowy model mieszany

Część kwestionariusza	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica (95% CI)	Istotność statystyczna różnicy
	N	LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)		
EQ-5D HSI	279	<b>0,022 (0,003; 0,041)</b>	289	<b>0,027 (0,008; 0,046)</b>	-0,005 (-0,032; 0,022)	NS, NK
EQ-5D VAS	278	1,228 (-0,378; 2,834)	285	1,881 (0,275; 3,487)	-0,653 (-2,925; 1,618)	NS, NK

NS – nieistotne statystycznie, NK – nieistotne klinicznie, LSM - średnia najmniejszych kwadratów, ang. *least squares mean*

\* zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej w obrębie grupy badanej i grupy kontrolnej, wyniki istotne statystycznie – wyróżniono czcionką **bold**

Różnice w zmianach względem wartości wyjściowej w I linii leczenia mCRC we wzorcowym modelu mieszanym<sup>9</sup>:

We wzorcowym modelu mieszanym dokonano podziału pacjentów ze względu na czas, w którym ukończyli badanie: na uczestników którzy ukończyli lub przegrali badanie po 28. tygodniu (późny etap) oraz przed 28. tygodniem (wczesny etap).

✓ etap późny i wczesny EQ-5D HSI oraz EQ-5D VAS dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4:

Jedynie w grupie późnego wypadnięcia/zakończenia udziału w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie lecz nieistotną klinicznie poprawę względem wartości wyjściowej jakości życia w obu badanych ramionach. Zarówno w etapie wczesnym, jak i późnym nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy ramionami.

Tabela 21. Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji – wzorcowy model mieszany

Grupa pacjentów	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica (95% CI)
	N	LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	
<b>EQ-5D HSI</b>					
etap późny	134	0,058 (0,0032; 0,084)	108	0,062 (0,033; 0,091)	-0,004 (-0,043; 0,035)
etap wczesny	145	-0,006 (-0,030; -0,018)	181	0,014 (-0,008; 0,036)	-0,020 (-0,053; 0,012)
<b>EQ-5D VAS</b>					
etap późny	130	4,008 (1,667; 6,339)	110	4,392 (1,887; 6,898)	-0,384 (-3,799; 3,030)
etap wczesny	148	-0,873 (-2,872; 1,125)	175	0,795 (-1,057; 2,646)	-1,668 (-4,390; 1,054)

<sup>8</sup> LSM – średnia najmniejszych kwadratów, ang. *least squares mean*, oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowej w każdym punkcie końcowym.

<sup>9</sup> Wzorcowy model mieszany (ang. *pattern mixture model*) został wykorzystany w analizie wrażliwości, mającej na celu określenie stopnia nakładania się estymowanych różnic pomiędzy interwencjami, przy jednoczesnym założeniu możliwości stwierdzenia brakujących danych. Dlatego też dokonano w nim podziału pacjentów na dwie grupy – pierwszą grupę stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie lub przegrali uczestnictwo w badaniu po 28. tygodniu (późny etap), drugą grupę stanowili pacjenci, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu przed 28. tygodniem (wczesny etap).

❖ **Efektywność praktyczna panitumumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w porównaniu z efektywnością eksperymentalną (badanie PRIME)**

W ramach oceny efektywności praktycznej wnioskowanej technologii analizowano wyniki retrospektywnej analizy Lopez Lopez 2011<sup>10</sup>, obejmującej 67 pacjentów z mCRC (55% stanowili pacjenci leczeni w I linii panitumumabem, a u 72% pacjentów stwierdzono brak mutacji w genie KRAS), leczonych PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH. Najczęściej CTH towarzyszącą stanowiły schematy FOLFOX/XELOX (64%) z następnym irynotekaniem (27%), FOLFIRI/XELIRI (3%) oraz 5-FU/CAP (1,5%).

W subpopulacji pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS, leczonych panitumumabem w ramach I linii terapii, mediana PFS wyniosła 15,5 mies. w porównaniu z 9,6 mies. w badaniu eksperymentalnym PRIME. Wykazano również wyższy odsetek częściowych odpowiedzi na leczenie w badaniu retrospektywnym Lopez Lopez 2011 w porównaniu z wynikami uzyskanymi w randomizowanym badaniu klinicznym PRIME (odpowiednio 74% oraz 54%). Omawiane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Porównanie efektywności klinicznej oraz efektywności praktycznej panitumumabu w leczeniu I linii mCRC

Punkt końcowy	Efektywność rzeczywista (Lopez Lopez 2011)	Efektywność eksperymentalna (PRIME)
Schemat leczenia	PMAB + chemioterapia* <i>lub monoterapia PMAB</i>	PMAB + FOLFOX-4
Mediana PFS (95%CI) [mies.]	15,5 (bd)	9,6 (9,2; 11,1)
Mediana OS (95%CI) [mies.]	brak szczegółowych danych dla I linii leczenie mCRC**	23,9 (20,3; 28,3)
Częściowa odpowiedź na leczenie	74% pacjentów	55% pacjentów

\* najczęściej stosowane schematy chemioterapii wyszczególniono w opisie nad tabelą (najczęściej podawano FOLFOX/XELOX – 64%) PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

\*\* w tekście źródłowym w odniesieniu do przeżycia całkowitego nie dokonano podziału na linie leczenia, a wartość mediany przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 26,0 miesięcy

❖ **Wpływ mutacji w genach z rodziny RAS (z wyszczególnieniem KRAS) na wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wyniki badania PRIME (Douillard 2013) w odniesieniu do punktów końcowych przeżycie wolne od progresji (PFS) w analizie pierwotnej oraz przeżycie całkowite (OS) w analizie pierwotnej i przedłużonej, w zależności od statusu genów z rodziny RAS (KRAS i NRAS – eksony: 2, 3 i 4).

W badaniu tym wykazano, iż w przypadku braku mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS) u chorych, którym podawano PMAB+FOLFOX-4, obserwuje się wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w stosunku do pacjentów, leczonych tylko CTH w schemacie FOLFOX-4. Natomiast w przypadku gdy takie mutacje występują, obserwuje się krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) u chorych leczonych PMAB+FOLFOX-4 względem pacjentów, otrzymujących jedynie FOLFOX-4.

Szczegółowe wyniki wraz z oznaczeniem istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami badania (czcionka **bold**) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS) w odniesieniu do punktów końcowych PFS oraz OS

Punkt końcowy (typ analizy)	Populacja*	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	HR (95%CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
PFS (analiza pierwotna)	Brak mutacji w KRAS (ekson 2)	9,6 (9,2; 11,1)	8,0 (7,5; 9,3)	<b>0,80 (0,66; 0,97)</b>
	Mutacja KRAS (ekson 2)	7,3 (6,3; 8,0)	8,8 (7,7; 9,4)	<b>1,29 (1,04; 1,62)</b>
	Brak mutacji RAS	10,1 (9,3; 12,0)	7,9 (7,2; 9,3)	<b>0,72 (0,58; 0,90)</b>
	Mutacje RAS	7,3 (6,3; 7,9)	8,7 (7,6; 9,4)	<b>1,31 (1,07; 1,60)</b>
OS (analiza pierwotna)	Brak mutacji KRAS (ekson 2)	23,9 (20,3; 28,3)	19,7 (17,6; 22,6)	0,83 (0,67; 1,02)
	Mutacja KRAS (ekson 2)	15,5 (13,1; 17,6)	19,3 (16,5; 21,8)	1,24 (0,98; 1,57)
	Brak mutacji RAS	26,0 (21,7; 30,4)	20,2 (17,7; 23,1)	<b>0,78 (0,62; 0,99)</b>
	Mutacje RAS	15,6 (13,4; 17,9)	19,2 (16,7; 21,8)	<b>1,25 (1,02; 1,55)</b>

<sup>10</sup> doniesienie konferencyjne (poster) – ograniczona wiarygodność jego wyników



Punkt końcowy (typ analizy)	Populacja*	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	HR (95%CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
OS (analiza przedłużona)	Brak mutacji KRAS (ekson 2)	23,8 (20,0; 27,7)	19,4 (17,4; 22,6)	<b>0,83 (0,70; 0,98)</b>
	Mutacja KRAS (ekson 2)	15,5 (13,1; 17,6)	19,2 (16,2; 21,5)	1,16 (0,94; 1,41)
	Brak mutacji RAS	25,8 (21,7; 29,7)	20,2 (17,6; 23,6)	<b>0,77 (0,64; 0,94)</b>
	Mutacje RAS	15,5 (13,4; 17,9)	18,7 (16,5; 21,5)	<b>1,21 (1,01; 1,45)</b>

PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PMAB – panitumumab; FOLFOX-4 – schemat chemioterapii (oksalipatyna, fluorouracyl i leukoworyna); analiza pierwotna - w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło; analiza przedłużona – dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło z jakiegokolwiek powodu

\* subpopulacja chorych z brakiem mutacji w eksonie 2 KRAS liczyła: 325 i 331 chorych odpowiednio w grupie PMAB+FOLFOX-4 i FOLFOX-4; subpopulacja chorych z mutacją w eksonie 2 KRAS liczyła, odpowiednio: 221 i 219 chorych; subpopulacja chorych z brakiem mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS) liczyła, odpowiednio: 259 i 253 chorych; subpopulacja chorych z mutacją w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS) liczyła, odpowiednio: 272 i 276 chorych.

### **Wyniki dodatkowej oceny porównawczej panitumumabu z cetuksymabem i bewacyzumabem (± CTH)**

W trakcie prac analitycznych wnioskodawca przesłał do Agencji uzupełnienie złożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, analiz farmakoekonomicznych, na które składała się m.in.: analiza kliniczna, będąca oceną porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu, cetuksymabu oraz bewacyzumabu skojarzonych z CTH w I linii leczenia chorych na mCRC, u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS).

W przebiegu, przeprowadzonego w analogiczny sposób, jak w pierwotnie złożonej AKL, przeglądu systematycznego, do opisywanej oceny porównawczej włączono: 3 badania (opisane w 33 publikacjach), w tym:

- dla porównania PMAB vs. BEV: 1 badanie RCT, porównujące bezpośrednio PMAB + mFOLFOX-6 vs. BEV + mFOLFOX-6 (badanie PEAK)<sup>11</sup>, będące wielośrodkowym badaniem RCT II fazy, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych;
- dla porównania PMAB vs. CET: 1 badanie RCT, porównujące CET + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 (wielośrodkowe badanie RCT II fazy, przeprowadzone w schemacie grup równoległych – badanie OPUS), które ze względu na niezidentyfikowanie badania RCT bezpośrednio porównującego PMAB vs. CET, posłużyło razem z badaniem PRIME (włączonym do podstawowej AKL), do porównania pośredniego tych substancji czynnych;
- dla porównania CET vs. BEV: 1 badanie RCT, porównujące bezpośrednio CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFIRI (badanie FIRE-3).

Ze względu na fakt, iż żadne z powyższych przeciwciał monoklonalnych nie jest obecnie refundowane w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w AWA przedstawiono jedynie podsumowanie wyników uzyskanych dla porównania: panitumumabu z bewacyzumabem (badanie PEAK) oraz cetuksymabem

### **Porównanie PMAB vs. BEV**

Do badania PEAK włączano wcześniej nieleczonych dorosłych chorych o dobrym stanie sprawności (ECOG: 0-1), z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym mCRC oraz nieoperacyjnymi przerzutami, u których potwierdzono typ dziki genu KRAS. Ponadto w badaniu tym przedstawiono również wyniki rozszerzonej analizy dla subpopulacji chorych bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS (typ dziki NRAS i KRAS)<sup>12</sup>, do której włączono wszystkich chorych z populacji ITT z dostępną informacją o mutacjach w genach RAS. Ostatecznie u 88 chorych w ramieniu PMAB + mFOLFOX-6 oraz 82 w ramieniu BEV + mFOLFOX-6 stwierdzono typ dziki badanych genów z rodziny RAS.

<sup>11</sup> W chwili opracowywania opisywanej dodatkowej AKL wnioskodawcy nie było jeszcze pełnego tekstu publikacji z badania PEAK, jednakże zostało ono opublikowane 31 marca 2014 r., a jego pełny tekst został dostarczony przez wnioskodawcę do AOTM, dlatego też w AWA przedstawiono wyniki, pochodzące z tejże pełno tekstowej publikacji.

<sup>12</sup> W badaniu PEAK określano status: eksonu 2 (kodon 12 i 13), 3 (59 i 61) i 4 (117 i 146) genu KRAS oraz ekson 2 (kodon 12 i 13), 3 (59 i 61), 4 (117 i 146) genu NRAS – jest to populacja zgodna z kryteriami włączenia uzgodnionego projektu wnioskowanego programu lekowego.

Najważniejsze wyniki dla subpopulacji chorych z typem dzikim genów NRAS i KRAS zostały przedstawione w poniższej tabeli (wyniki, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, zostały pogrubione).

Tabela 24 Wyniki skuteczność z badania PEAK

Punkt końcowy	PFS (95%CI)		OS (95%CI)		Obiektywna odpowiedź n(%)				
	Grupa	mediana [mies.]	HR, wartość p	mediana [mies.]	HR, wartość p	CR	PR	SD	PD
PMAB+ mFOLFOX-6 (N=88)	13,0 (10,9; 15,1)	<b>0,65 (0,44; 0,96), p=0,029</b>	41,3 (28,8; 41,3)	0,63 (0,39; 1,02), p=0,058	2 (2)	54 (61)	23 (26)	1 (1)	63,6 (52,7; 73,6)
BEV+ mFOLFOX-6 (N=82)	9,5 (9,0; 12,7)		28,9 (23,9; 31,3)		1 (1)	48 (59)	22 (27)	4 (5)	60,5 (49,0; 71,2)

PMAB – panitumumab; BEV – bewacyzumab; HR – ang. *hazard ratio*; PFS – czas wolny od progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź, PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź, SD – ang. *stable disease* – choroba stabilna, PD – ang. *progression disease* – progresja choroby; ORR- ang. *overall response rates* – odsetek całkowitych odpowiedzi

badanie OPUS jest badaniem do którego włączano wcześniej nieleczonych dorosłych chorych, o stanie sprawności ocenionym na maksimum 2 pkt. w skali ECOG, z histologicznie potwierdzoną obecnością nieoperacyjnego mCRC z ekspresją EGFR (status genów z rodziny RAS, w tym KRAS, oraz genu BRAF był określany dopiero po włączeniu chorego do badania). Hipoteza badawcza tego badania, dotyczyła wykazania wyższości (*superiority*) terapii: CET + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 w odniesieniu do wskaźnika najlepszych potwierdzonych całkowitych odpowiedzi. Pierwotnie zaplanowano przeprowadzenie analizy retrospektywnej, w celu weryfikacji związku pomiędzy uzyskaną medianą PFS, a statusem genu KRAS (kodon 12 i 13), jednakże w związku z uzyskanymi obiecującymi wynikami zdecydowano się przeprowadzić kolejną analizę *post-hoc* w celu określenia związku pomiędzy uzyskanym efektem zdrowotnym, a statusem genów z rodziny RAS (KRAS i NRAS)<sup>13</sup>.

Najważniejsze wyniki dla subpopulacji chorych z typem dzikim genów z rodziny RAS, pochodzące z badań: OPUS i PRIME zostały przedstawione w poniższej tabeli (wyniki, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, zostały pogrubione).

Tabela 25 Wyniki skuteczności: badanie OPUS i badanie PRIME

Badanie	Punkt końcowy	PFS (95%CI)		OS (95%CI)		Wskaźnik odpowiedzi (95%CI)	
	Grupa	mediana [mies.]	HR, wartość p	mediana [mies.]	HR, wartość p	odsetek [%]	OR, wartość p
OPUS	CET+ FOLFOX-4 (N=36)	12,0	<b>0,43 (0,21; 0,88), p=0,018</b>	20,7	0,83 (0,49; 1,41), p=0,50	61,1	<b>3,46 (1,37; 8,71), p=0,008</b>
	FOLFOX-4 (N=46)	5,8		17,8		30,4	
PRIME*	PMAB+ FOLFOX-4 (N=259)	10,1 (9,3; 12,0)	<b>0,72 (0,58; 0,90), p=0,004</b>	26,0 (21,7; 30,4)	<b>0,78 (0,62; 0,99), p=0,04</b>	brak analizy dla tego PK	

<sup>13</sup> wyniki dla tej podgrupy pacjentów zostały przedstawione jedynie w abstrakcie konferencyjnym *Tejpar 2014*, jednakże mając na uwadze wnioskowane wskazanie zdecydowano się na ich opisanie. Należy tu podkreślić, iż analiza statusu genów RAS została przeprowadzona jedynie u chorych, u których stwierdzono typ dziki genu KRAS (ekson 2 kodon 12/13) i obejmowała ekson 3 i 4(8) genu KRAS oraz ekson 2, 3 i 4(18) genu NRAS – jest to populacja zgodna z kryteriami włączenia uzgodnionego projektu wnioskowanego programu lekowego.

PMAB – panitumumab; CET – cetuksymab; HR – ang. *hazard ratio*; OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans; PFS – czas wolny od progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; PK – punkt końcowy

\* wyniki HR podano dla porównania PMAB+ FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4.

### Podsumowanie wyników:

- **PMAB vs. BEV:** W badaniu PEAK wykazano, iż chorzy leczeni terapią z zastosowaniem PMAB uzyskali dłuższą medianę PFS w porównaniu do chorych otrzymujących terapię zawierającą BEV (odpowiednio: 13,0 vs. 9,5 mies.), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie [HR=0,65 (95%CI:0,44; 0,96), p=0,029]. W grupie leczonej schematem PMAB + mFOLFOX-6 wykazano również dłuższą medianę OS względem ramienia BEV + mFOLFOX-6 (41,3 vs. 28,9 mies.), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie [HR= 0,63 (95%CI:0,39; 1,02), p=0,058]. Natomiast w odniesieniu do odsetków odpowiedzi nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami.
- **PMAB vs. CET:** Wyniki [redacted], wskazują, iż stosowanie CTH w schemacie FOLFOX-4 w skojarzeniu zarówno z PMAB jak i CET wiązało się uzyskaniem znamiennej statystycznie dłuższej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby względem grupy chorych, otrzymujących samą CTH w schemacie FOLFOX-4 (mediana PFS wynosiła kolejno: 10,1 i 12,0 mies. vs. 5,8 i 7,9 mies.). Również mediana OS była dłuższa w grupie chorych leczonych terapią z zastosowaniem PMAB i CET vs. samej CTH (mediana OS wyniosła kolejno: 26,0 i 20,7 mies. vs. 20,2 i 17,8 mies.), jednakże istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano jedynie w badaniu PRIME. [redacted]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 w porównaniu do schematu chemioterapii FOLFOX-4, dostarcza dowodów na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4. Dla wyszczególnionych w badaniu zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events* – AE) w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 względem FOLFOX-4, istotnie statystycznie częściej obserwowano: objawy skórne, biegunkę, hipokaliemię, hipomagnezemię, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej i zanokcicę (dwa ostatnie tylko w stopniu 3. ciężkości).

Największą różnicę w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowano w odniesieniu do objawów skórnych (PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4: 36% vs 2%), które zgodnie z *ChPL Vectibix* występują prawie u wszystkich pacjentów (ok. 90%) leczonych produktem Vectibix i są farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*).

Dodatkowo, bez wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 obserwowano częstsze występowanie: ciężkich AE oraz AE związanych z leczeniem. W obu grupach stwierdzono porównywalnie częste: występowanie zgonów, spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem oraz objawów neurologicznych. Natomiast rzadziej w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 raportowano występowanie zgonu spowodowanego ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. wg CTC AE ver. 3.0 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji w genie *KRAS*

Punkt końcowy, n(%)	PMAB+FOLFOX-4 N=322	FOLFOX-4 N=327	RR [95% CI]**
Działania niepożądane ogółem	270 (84%)	227 (69%)	1,21 [1,11; 1,32]
Ciężkie działania niepożądane	129 (40%)	118 (36%)	1,12 [0,92; 1,36]
Działania niepożądane związane z leczeniem	264 (82%)	206 (63%)	1,30 [1,18; 1,43]
Zgon spowodowany ciężkimi działaniami niepożądanymi	16 (5%)	20 (6%)	0,81 [0,43; 1,54]
Zgon spowodowany działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	4 (1%)	4 (1%)	1,02 [0,26; 4,03]
Objawy skórne	116 (36%)	7 (2%)	16,83 [7,97; 35,52]
Biegunka	59 (18%)	29 (9%)	2,07 [1,36; 3,14]
Hipokaliemia	32 (10%)	15 (5%)	2,17 [1,20; 3,92]

Punkt końcowy, n(%)	PMAB+FOLFOX-4 N=322	FOLFOX-4 N=327	RR [95% CI]**
Hipomagnezemia	20 (6%)	1 (<1%)	20,31 [2,74; 150,45]
Zmęczenie	30 (9%)	10 (3%)	3,05 [1,51; 6,13]
Zapalenie błony śluzowej*	28 (9%)	2 (<1%)	14,22 [3,42; 59,19]
Zanokcica*	11 (3%)	0 (0%)	23,36 [1,38; 394,69]
Zatorowość płucna	9 (3%)	5 (2%)	1,83 [0,62; 5,40]
Neutropenia	136 (42%)	134 (41%)	1,03 [0,86; 1,24]
Gorączka neutropeniczna	8 (2%)	7 (2%)	1,16 [0,43; 3,16]
Objawy neurologiczne	52 (16%)	51 (16%)	1,04 [0,73; 1,48]
Reakcja w miejscu podania*	2 (<1%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\* brak działań niepożądanych w stopniu 4.

\*\* obliczenia wykonane przez autorów AKL wnioskodawcy

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vectibix (data aktualizacji dokumentu: 10.03.2014 r.)

Zgodnie z treścią ChPL do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ , występujące bardzo często) przy stosowaniu zalecanej dawki panitumumabu należą: zanokcica, niedokrwistość, hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia, bezsenność, zapalenie spojówek, duszność i kaszel, biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie, ból pleców, zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA i MHRA

W celu włączenia do niniejszej analizy dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu Vectibix przeszukano serwisy internetowe URPL, EMA, FDA i MHRA (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 20.05.2014 r.). Treść odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa znajduje swoje odzwierciedlenie w najnowszej wersji ChPL Vectibix i odnoszą się do następujących aspektów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii:

- ✓ stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą w swoim składzie oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genu z rodziny RAS (eksony 2, 3, 4 w KRAS i NRAS) oraz nieznanym statusem tego genu (komunikat firmy Amgen z 2013 oraz 2011 roku opublikowany na stronie internetowej MHRA oraz URPL),
- ✓ informuje się o występowaniu zagrożających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci ciężkich reakcji skórnych, m.in. martwiczego zapalenia powięzi (komunikat firmy Amgen z 2012 roku opublikowany na stronie internetowej MHRA oraz URPL),
- ✓ po wprowadzeniu panitumumabu do obrotu zgłaszano rzadko występujące ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą doprowadzić do trwałego upośledzenia wzroku (komunikat firmy Amgen z 2011 roku opublikowany na stronie internetowej MHRA i URPL),
- ✓ w związku z doniesieniami na temat występowania po wprowadzeniu panitumumabu do obrotu reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, które w niektórych przypadkach były śmiertelne, wprowadzono zmiany w ChPL Vectibix dotyczące przeciwwskazań do stosowania wnioskowanego produktu leczniczego związanych z reakcjami nadwrażliwości (komunikat firmy Amgen z 2010 roku opublikowany na stronie internetowej MEHRA i URPL),
- ✓ w 2013 roku EMA zaakceptowała zmiany ChPL produktu Vectibix uwzględniające: określenie mutacji genów z rodziny RAS, przeciwwskazania do stosowania Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX u pacjentów ze zmutowanym genem z rodziny RAS oraz ostrzeżenia o interakcjach leków (opublikowano na stronie internetowej EMA, 2013 rok),



- ✓ FDA zaaprobowała zmiany treści ulotki informacyjnej w zakresie: możliwości wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz objawów toksyczności tkanek miękkich (czerwiec 2008 r. i marzec 2013 r.), ostrzeżeń o możliwości wystąpienia reakcji skórnych, śródmiąższowej choroby płuc, wzroście śmiertelności lub toksyczności podczas stosowania produktu Vectibix w skojarzeniu z CTH u pacjentów z mutacją genów *KRAS*, w skojarzeniu z bewacyzumabem lub schematem IFL (irynotekan, fluorouracyl i.v. i leukoworyna) oraz możliwości wystąpienia immunogenności w monoterapii oraz w skojarzeniu z CTH opartą na IRI lub OXA (2012 rok), występowania po wprowadzeniu leku do obrotu działań niepożądanych w postaci obrzęku naczynioruchowego (2009 r.)<sup>14</sup>,
- ✓ zgodnie z *ChPL Vectibix*, wnioskowana technologia jest objęta dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa i znajduje się pod szczególnym nadzorem, gdyż posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu.

Podczas weryfikacji, przeprowadzonej przez analityka AOTM, odnaleziono publikację „*Panitumumab adjunctive therapy*” *Rev Prescrire January 2013; 33 (351):17*, opublikowaną w anglojęzycznym *Prescrire*. Autorzy powyższego artykułu przytoczyli wyniki badania PRIME (publikacja *Douillard 2010*), w którym to nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla mediany OS, zaś w medianie PFS w grupie przyjmującej PMAB+FOLFOX-4 była o ok. 6 tyg. dłuższa niż w grupie chorych leczonych tylko FOLFOX-4 (9,6 vs 8 mies.;  $p=0,023$ ) – różnica pomiędzy grupami znamienna statystycznie. W odniesieniu do bezpieczeństwa, skojarzenie PMAB ze schematem chemioterapii FOLFOX spowodowało wystąpienie znaczących dodatkowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do podawania samej CTH. Raportowano nowe zdarzenia niepożądane: erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka–stopa), brak łaknienia i utratę wagi. Ponadto odnotowano przypadki nekrozy naskórka, powikłanej sepsą lub zagrażającemu życiu martwiczemu zapaleniu powięzi.

W związku z powyższym w opinii autorów wspomnianej publikacji w praktyce nie istnieją dowody, iż PMAB wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów z mCRC, zaś jego stosowanie może powodować dodatkowe, częste i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Dlatego też właściwszym jest całkowite unikanie stosowania PMAB i pozostanie przy standardowym protokole postępowania (FU w monoterapii lub w skojarzeniu FOLFOX lub FOLFIRI).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne PMAB stosowanego łącznie z chemioterapią FOLFOX z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w I linii leczenia mCRC. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do przedmiotu niniejszej oceny tj. porównania skuteczności PMAB w schemacie z chemioterapią FOLFOX względem schematu FOLFOX. Zidentyfikowano natomiast 6 analiz ekonomicznych dla innych leków stosowanych w I linii leczenia mCRC tj. BEV oraz CET.

W celu weryfikacji wyników przeglądu, w dniu 30 kwietnia 2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne z zastosowaniem strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych zamieszczonych w AE wnioskodawcy. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do porównania opłacalności PMAB+FOLFOX względem opcji terapeutycznych obecnie finansowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce. Odnaleziono natomiast analizę ekonomiczną *Lawrence 2013* porównującą opłacalność terapii BEV, PMAB, CET stosowanych łącznie z chemioterapią zawierającą fluoropirimidynę.

<sup>14</sup> opracowano na podstawie informacji publikowanych na stronie internetowej FDA (data dostępu: 20.05.2014 r.)

Tabela 27. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Oceniane technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Lawrence 2013</b> Źródło finansowania: Hoffman- La Roche Ltd.</p>	Kanada	<p>BEV vs PMAB vs CET ww. technologie stosowane w schemacie z chemioterapią opartą na fluoropirimidynie (FBC)</p>	<p>Analiza efektywności kosztów (CEA) przeprowadzona z użyciem modelu Markowa Perspektywa: płatnik publiczny za świadczenia medyczne Horyzont: 10 lat (2 tyg. cykle) Populacja: pacjenci z badania Hurwitz et al. 2004 z przerzutowym mCRC – terapia I linii Stopy dyskontowe: koszty i efekty zdrowotne 5%</p>	<p><u>Wyniki:</u> wartości ICER: BEV +FBC vs FBC: 131,600 \$/QALY; BEV +FBC vs PMAB+FBC: BEV terapia dominująca (wyższa wartość QALY przy niższym koszcie) CET+ FBC vs BEV +FBC: 3,8 mln \$/QALY</p> <p><u>Wnioski:</u> Stosowanie BEC + FBC w I linii biologicznego leczenia mCRC jest związane z niższymi kosztami terapii w porównaniu do CET+FBC oraz PMAB+FBC, przy jednoczesnej zbliżonej wartości QALY (ok 1,8).</p> <p>FBC (ang. Fluoropirimidine based chemotherapy) ujęte w analizie ekonomicznej: BEV łącznie ze schematem IFL PMAB łącznie ze schematem FOLFOX CET łącznie ze schematem FOLFIRI</p>

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna miała na celu ocenę opłacalności stosowania panitumumabu (Vectibix) w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

##### Technika analityczna

- ✓ analiza kosztów użyteczności (CUA)

##### Porównywane interwencje

- ✓ PMAB + FOLFOX
- ✓ FOLFOX

##### Perspektywa

- ✓ Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ✓ Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych + pacjent (perspektywa wspólna).

##### Horyzont czasowy

- ✓ 20 lat (dożywni)

##### Dyskontowanie

- ✓ Analiza podstawowa: 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Koszty

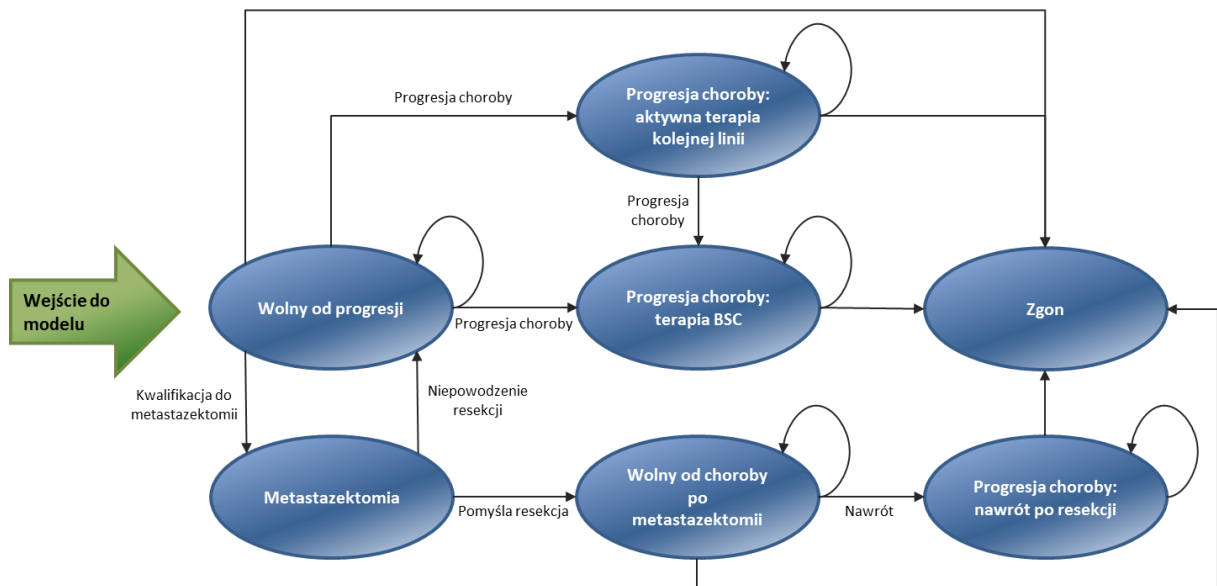
W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i wspólnej (NFZ+pacjent):

- ✓ koszty leków;
- ✓ koszty diagnostyki podania leków;
- ✓ monitorowanie terapii;
- ✓ koszty terapii działań niepożądanych;
- ✓ koszty leczenia u schyłku życia;
- ✓ koszty zabiegu metastazektomii;
- ✓ koszty terapii BSC.

**Model**



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy










[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy zawiera 2 warianty analizy wrażliwości, badające wpływ parametrów, które mogą potencjalnie zmienić wynik analizy podstawowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości badano wpływ zmiennych na założenia dotyczące:

- ✓ stóp dyskontowych: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych;
- ✓ krzywych przeżycia dla PFS i OS w I linii terapii;
- ✓ odsetka osób stosujących PMAB poddawanych resekcji;
- ✓ użyteczności;
- ✓ zużycia leków (liczba fiolek na podanie PMAB i BEV),
- ✓ czasu trwania terapii I linii (liczba podań);
- ✓ kosztów ponoszonych po zakończeniu terapii I linii.

Charakterystykę poszczególnych scenariuszy testujących zmienne z analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]


<sup>15</sup> [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R24-2010](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R24-2010)

■		
■		
■		
■		

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

**Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTM**

**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie	TAK	Brak uwag

<b>z wnioskiem?</b>		
<b>Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?</b>	TAK	Komparator dla ocenianej technologii schemat chemioterapii FOLFOX został wybrany prawidłowo. Wybór komparatora dokonano na podstawie wyników dostępnych badań RCT oraz wytycznych klinicznych. Ponadto c Chemioterapia FOLFOX stanowi obecnie jedyną refundowaną ze środków publicznych terapię mCRC.
<b>Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy określono perspektywę analizy?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	TAK	Wyniki w analizie wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta. Należy mieć na uwadze, iż oceniana technologia ma być dostępna w ramach PL i stosowana łącznie z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Z uwagi na powyższe płatnik publiczny ponosi większość kosztów terapii mCRC.
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	TAK /NIE	Autorzy analizy wnioskodawcy jako podstawę obliczeń przyjęli wyniki badania PRIME (Douillard 2010). Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem PMAB względem technologii opcjonalnej przeprowadzono z wykorzystaniem metody regresji polegającej na ekstrapolacji wyników badania PRIME poza horyzont badania.
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?</b>	TAK	Brak uwag

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W celu identyfikacji potencjalnych pomyłek wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu polegającą na przeprowadzeniu symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, co pozwoliło na poprawienie występujących błędów.

W ramach walidacji zewnętrznej przez autorów modelu wnioskodawcy sprawdzono zgodność wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Ponieważ nie zidentyfikowano długookresowych badań obserwacyjnych dotyczących terapii PMAB, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie wtórne w celu identyfikacji badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych, w których raportowano roczne lub 5-letnie przeżycie chorych z mCRC. Odnalezione 6 prac (Innos 2012, Luke 2005, Ponz de Leon 200, Scheiden 2003, van Steenberg 2010, Neo 2011), które posłużyły do porównania rocznego i 5-letniego przeżycia uzyskanego na podstawie dopasowanego rozkładu Weibulla do krzywej przeżycia z badania PRIME (Douillard 2010).

W wyniku przeprowadzenia wyszukiwania analiz ekonomicznych (wyszukiwanie wnioskodawcy oraz własne Agencji) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających PMAB vs obecnie refundowana praktyka kliniczna w Polsce stosowana w I linii terapii mCRC. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzania walidacji konwergencji.

Agencja przeprowadziła walidację kontrolną modelu wnioskodawcy poprzez:

- ✓ sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- ✓ sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- ✓ sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami;
- ✓ wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona w Agencji nie wykazała błędów odnośnie powtarzalności wyników,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted]

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]	[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]	[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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 text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5.4. Dodatkowe analizy ekonomiczne przedstawione przez wnioskodawcę

Wnioskodawca oprócz podstawowej wersji analizy ekonomicznej, w której oceniano opłacalność terapii PMAB+ FOLFOX względem FOLFOX przedstawił dodatkowo analizy ekonomiczne w ramach których przeprowadzono porównanie kosztów i efektów zdrowotnych PMAB+FOLFOX względem innych terapii biologicznych I linii leczenia mCRC obecnie nierefundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu tj. CET i BEV w skojarzeniu z chemioterapią. Populację docelową w analizach stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS).

[Redacted]

Należy mieć na uwadze, iż wnioskowanie o opłacalności terapii PMAB w połączeniu z chemioterapią w świetle obecnych warunków refundacyjnych schematów terapeutycznych stosowanych w I linii mCRC można przeprowadzić na podstawie zamieszczonej powyżej analizy głównej, natomiast wyniki analiz przedstawione w niniejszym rozdziale należy traktować jako dane poglądowe.

#### **PMAB+FOLFOX vs BEV+FOLFOX**

Metodyka analizy:

[Redacted]

[Redacted]

#### **PMAB+FOLFOX vs CET+FOLFOX**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.5.5. Obliczenia własne Agencji

[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]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem finansowaniem preparatu leczniczego Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u dorosłych pacjentów bez mutacji genów RAS.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia opieki zdrowotnej, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej (w ramach programu lekowego), pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z wykonaniem programu.

### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym (1 lipca 2014 r.- 30 czerwca 2017 r.). Wnioskodawca założył, że finansowanie PMAB +FOLFOX w ramach wnioskowanego PL będzie możliwe od 1 lipca 2014 r.

### Kluczowe założenia

W analizie rozważano 2 scenariusze:

✓ Scenariusz istniejący zakładający brak finansowania ze środków publicznych PMAB w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia mCRC. W ramach tego scenariusza pacjenci mogą być leczeni w I linii chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI, a po niepowodzeniu chemioterapii mogą otrzymać leczenie II/III linii.

1) FOLFOX → FOLFIRI lub BSC (najlepsze leczenie wspomagające) → PMAB lub BSC

2) FOLFIRI → BEV + FOLFOX lub FOLFOX lub BSC → PMAB lub BSC

W III linii w schematach rozpoczynających się od FOLFOX refundowane są dwa leki z grupy anty-EGFR: PMAB oraz CET. W analizie uwzględniono wyłącznie PMAB, co stanowi konserwatywne założenie obliczeń wnioskodawcy.

✓ Scenariusz nowy zakłada, że PMAB jest refundowany w ramach wnioskowanego PL w I linii terapii mCRC. Wskazanie do stosowanej ocenianej farmakoterapii zakłada podanie PMAB łącznie z FOLFOX w I linii. Po ewentualnym niepowodzeniu terapii założono podanie chemioterapii FOLFIRI, w kolejnej II/III linii leczenia możliwość zastosowana PMAB lub BSC.

1. PMAB + FOLFOX → FOLFIRI lub BSC → PMAB lub BSC

	1	2	3	4
	1	2	3	4
	1	2	3	4
	1	2	3	4

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- ✓ refundacja leków (chemioterapia, leki biologiczne);
- ✓ diagnostyka (w tym testy na obecność mutacji w genie RAS);
- ✓ monitorowanie terapii, podanie leków.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą zmienność następujących parametrów:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]


**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Najważniejsze obszary niepewności wpływające na wiarygodność oszacowań analizy wpływu na budżet zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono poniżej.

Oдноśnie populacji

- ✓ "Liczba pacjentów diagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego określona została na podstawie raportów KRN. Choć wydaje się, że w odniesieniu do zapadalności na nowotwory w Polsce jest to źródło o najwyższej wiarygodności, należy mieć na uwadze, że dane NFZ opisywane w kilku publikacjach wskazują na rozbieżne (zarówno niższe, jak i wyższe) wskaźniki zapadalności na raka jelita grubego. Nie udało się ustalić przyczyn tych rozbieżności.
- ✓ Odsetek pacjentów, u których nowotwory diagnozowane są w stadium przerzutowym określono na podstawie rejestrów europejskich. Raporty KRN nie obejmują stadiów progresji choroby.
- ✓ Ryzyko rozwoju przerzutów metachronicznych zostało określone na podstawie publikacji Berstein 2011, w której opisane zostały dane o progresji choroby wśród pacjentów z rakiem odbytnicy zarejestrowanych w norweskim rejestrze nowotworów. Wykorzystanie tych danych wymagało przyjęcia upraszczających założeń o zbliżonym ryzyku rozwoju przerzutów u wszystkich pacjentów z rakiem dowolnego odcinka jelita grubego oraz o podobnym ryzyku uogólnienia nowotworu u pacjentów w Polsce i Norwegii."

✓ [Redacted]

✓

✓

- ✓ W analizie pominięto oszczędności wynikające z braku konieczności przeprowadzania ponownych testów KRAS u pacjentów kwalifikowanych do 3 linii leczenia panitumumabem wśród pacjentów, u których w początkowym etapie leczenia przed ewentualną kwalifikacją do leczenia panitumumabem stwierdzono występowanie mutacji RAS.
- ✓ W analizie nie uwzględniono refundacji cetuksymabu w I linii chemioterapii, należy się jednak spodziewać, że dla obu leków z grupy inhibitorów EGFR decyzje refundacyjne mogą być wydane w tym samym lub nieodległym momencie. W obecnym programie lekowym leki te mają równorzędną pozycję (III linia chemioterapii)".

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w oszacowaniu wielkości populacji docelowej wykorzystał dane o najwyższym dostępnym stopniu wiarygodności w odniesieniu do populacji polskiej chorych na mCRC.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Jedynym obecnie refundowanym komparatorem dla schematu PMAB+FOLFOX stosowanego w I linii leczenia jest schemat wielolekowy FOLFOX. Wyniki terapii PMAB+FOLFOX przedstawiono w badaniu klinicznym PRIME, jako podstawa do zbudowania modelu ekonomicznego wykorzystanego do oceny opłacalności stosowania PMAB.  

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	Do dnia zakończenia prac analitycznych nad niniejszą oceną nie otrzymano danych, o które wystąpiono do NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	ND	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy


Przedstawione przez wnioskodawcę szacunki dotyczące wielkości populacji docelowej pacjentów, którzy mogą być objęci leczeniem w ramach wnioskowanego PL „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek <sup>^</sup>	[Redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku*</b>	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)**	[Redacted]




















































































Tabela 43. Alternatywne oszacowania chorobowości wielkości populacji docelowej dla PMAB + FOLFOX – na podstawie opinii ekspertów

Ekspert*	Chorobowość (rocznie)	Roczna liczba pacjentów stosujących PMAB+FOLFOX po objęciu finansowaniem PMAB w I linii leczenia mCRC
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski (KK)	35 000 – 40 000	2000 <sup>^</sup>
Prof. dr hab. Zbigniew Wojtukiewicz (KW)	-	100-200
 Ekspert PUO	17000-19000	170

\* przedstawione dane stanowią szacunki własne eksperta; \*\* pod warunkiem objęcia refundacją w ocenianym wskazaniu;

<sup>^</sup>Uwaga AOTM: wielkość populacji przedstawionej przez eksperta oszacowano dla terapii anty-EGFR (PMAB, CET) w linii mCRC.





[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]	[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]	[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]	[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 header bar]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[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]

j.w. – jak wyżej;

Źródła: Korespondencja do wniosku

[http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf](http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf) (data dostępu: 09.05.2014 r.)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000741/WC500047709.pdf)

[\\_Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000741/WC500047709.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000741/WC500047709.pdf) (data dostępu: 09.05.2014 r.)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000741/WC500148667.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500148667.pdf) (data dostępu: 09.05.2014 r.)

[redacted]

[redacted]

Ekspert	[redacted]
<b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[redacted]
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz</b>  Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	[redacted]
[redacted]	[redacted]

<sup>17</sup> Badanie PEAK 2014: Schwartzberg i wsp. *J Clin Oncol* 2014; 32: 10.1200/JCO.2013.53.2473

<sup>18</sup> Szczegóły schematu mFOLFOX-6 (podane przez prof. Krzakowskiego):

- oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
- folinian (leukoworyna) 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
- fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu – dzień 1.;
- fluorouracyl 2 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 46 godz. – dzień 1-2.



Ekspert	
Ekspert PUO	

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

**Cel analizy racjonalizacyjnej (AR):** „(...) przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów, wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Vectibix (panitumumab) w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których nie wykryto mutacji genów RAS.”

**Horizont czasowy:**

**Perspektywa:** płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ).

**Proponowane rozwiązanie:**

[Redacted content]

<sup>19</sup> JCO 2013, 53, 2473

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki analizy racjonalizacyjnej zostały przedstawione w poniższej tabeli.

[Redacted text]

[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 text]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących wnioskowanej technologii, w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w których zaleca się podawanie, w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, panitumumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX (w przypadku jednej rekomendacji – KCE 2014, nie doprecyzowano w jakim skojarzeniu należy podawać panitumumab). Odnalezione rekomendacje oparte są na wynikach przeglądów dostępnych doniesień naukowych i zostały opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2014 roku (dwie rekomendacje), *Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)* w 2014 roku, *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* w 2013 roku oraz *European Society for Medical Oncology (ESMO)* w 2012 roku. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2014 roku, panitumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego jest rekomendowany u pacjentów z dzikim typem genu *KRAS/NRAS* w przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc jako terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa; synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy oraz u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną CTH. Podobnie wytyczne

[Redacted text]

ESMO z 2012 r. rekomendują stosowanie PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w grupie pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby lub płuc, które są potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Też terapii, zgodnie z rekomendacją ESMO 2012, mogą być również poddawani chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz z licznymi przerzutami o różnej lokalizacji, jak również z szybką progresją choroby i/lub prawdopodobieństwem gwałtownego pogorszenia stanu oraz równoczesną możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii. Dodatkowo w polskich rekomendacjach klinicznych, opracowanych przez PTOK w 2013 roku, rekomenduje się stosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu i doprecyzowuje się, że wskazane jest łączenie terapii panitumumabem z wariantem chemioterapii FOLFOX określanym jako FOLFOX-4. Najważniejsze informacje z ww. rekomendacji klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne dot. podania PMAB w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia mCRC

Autorzy rekomendacji, rok oraz kraj lub region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 rok  USA	Wytyczne praktyki klinicznej – rak okrężnicy i odbytnicy (przedstawione w dwóch publikacjach)*	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ W przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc należy zastosować CTH neoadjuwantową/adjuwantową, z wykorzystaniem m.in. schematu chemioterapii <b>FOLFOX/FOLFIRI ± PMAB</b> (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS). Zaleca się równoczesne uwzględnienie zabiegów chirurgicznych.</li> <li>✓ U pacjentów z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy zaleca się leczenie systemowe wg jednego ze schematów CTH, w tym m.in. <b>FOLFIRI/FOLFOX ± PMAB</b> (tylko dziki typ genów KRAS/NRAS),</li> <li>✓ U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną CTH, jako I linię leczenia zaleca się m.in. schemat chemioterapii FOLFOX ± PMAB (tyko dla typu dzikiego genu KRAS/NRAS).</li> </ul>
Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), 2014 rok  Belgia	Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, obserwacja**	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ U pacjentów z typem dzikim genu z rodziny RAS należy rozważyć włączenie terapii anty-EGFR (m.in. <b>panitumumab</b>) – silna rekomendacja</li> </ul> <p>(komentarz AOTM: bez doprecyzowania w rekomendacji z jakim schematem chemioterapii należy podawać panitumumab)</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 rok  Polska	Nowotwory układu pokarmowego	przegląd dostępnych doniesień naukowych	U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii celowanych molekularnie m.in. <b>panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4</b> .
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012 rok  Europa	Zalecenia postępowania w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy	przegląd dostępnych doniesień naukowych	<p>Panitumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX jest rekomendowany w przypadku następujących grup pacjentów, u których stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ nieresekcyjne przerzuty do wątroby lub płuc, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu CTH indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej CTH,</li> <li>✓ liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu, możliwość zastosowania intensywnej CTH.</li> </ul>

PMAB – panitumumab; CTH – chemioterapia

\* cytowane rekomendacje NCCN 2014 zostały zaklasyfikowane na poziomie 2A (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy jedynym NCCN odnośnie stosowności danej interwencji) z wyjątkiem rekomendacji przy których zamieszczono adnotację 2B (rekomendacje oparte na dowodach niższej klasy niż w przypadku rekomendacji na poziomie 1, przy braku jedynym NCCN odnośnie stosowności danej interwencji)

\*\* w cytowanych rekomendacjach KCE 2014 wyróżniono „rekomendacje silne” (korzystne i pożądane efekty interwencji wyraźnie dominują nad efektami niepożądanymi, zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane wyraźnie dominują nad korzystnymi i pożądanymi efektami interwencji) i nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki) oraz „rekomendacje słabe” (korzystne i pożądane efekty interwencji prawdopodobnie dominują nad efektami niepożądanymi, przypuszczalnie zaleca się by interwencja została wprowadzona do praktyki lub efekty niepożądane prawdopodobnie dominują nad korzystnymi i pożądanymi efektami interwencji) i przypuszczalnie nie zaleca się jej wprowadzenia do praktyki)

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania obejmującego strony internetowe Agencji HTA na świecie (Francja, Wlk. Brytania, Szkocja, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy), odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vectibix w pierwszej linii terapii mCRC (patrz: Tabela poniżej).

Zasadność finansowania PMAB była oceniana przez NICE, SMC, HAS oraz PBAC. W 2011 r. NICE odstąpił od oceny skutków finansowania PMAB, z uwagi na nie przedłożenie przez wytwórcę lub sponsora ocenianej technologii odpowiedniej dokumentacji. Natomiast w 2012 r. SMC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania PMAB w I linii leczenia mCRC stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie wydania rekomendacji.

W 2013 r. negatywną rekomendację wydał również PBAC. Decyzję uzasadniono brakiem wystarczających dowodów naukowych odnośnie skuteczności PMAB w terapii pacjentów z mCRC w I linii łącznie ze schematem FOLFOX. W lipcu 2014 r. spodziewana jest rewizja rekomendacji min. w punkcie dotyczącym skuteczności PMAB łącznie ze schematem FOLFOX w linii terapii mCRC<sup>21</sup>.

Jedyna aprobująca rekomendację wydał HAS, który pozytywnie odniósł się do finansowania ze środków publicznych PMAB w I linii terapii mCRC w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów z dzikim typem genu KRAS, w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i dawkowaniem.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne- I linia leczenia mCRC

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013</b> Australia	Vectibix 20 mg/ml, 5 ml w I i kolejnych linia leczenia mCRC	<u>Zalecenia dla i linii:</u> rekomendacja negatywna <u>Populacja dla I linii:</u> pacjenci z mCRC z dzikim typem genu KRAS i stanem sprawności wg WHO ≤2, u których leczenie BEV jest nieodpowiednie. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC negatywnie ocenia skutki finansowania PMAB w linii leczenia ze względu na brak wystarczających danych klinicznych o skuteczności ocenianej technologii.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS) 2012</b> Francja	Vectibix 20 mg/ml i.v.	<u>Zalecenia dla i linii:</u> rekomendacja pozytywna <u>Populacja dla I linii:</u> pacjenci z mCRC z dzikim genem KRAS . <u>Uzasadnienie:</u> terapia PMAB przynosi wymierne korzyści chorym z mCRC (typ dziki KRAS). PMAB w I linii, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, powinien być podawany łącznie z chemioterapią FOLFOX. Rada przejrzystości zaleca stosowanie produktu leczniczego Vectibix zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w ramach leczenia szpitalnego.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC) 2012</b> Szkocja	Vectibix 20 mg/ml i.v. w leczeniu mCRC	<u>Zalecenia dla i linii:</u> rekomendacja negatywna <u>Populacja dla I linii:</u> pacjenci z mCRC z dzikim genem KRAS. <u>Uzasadnienie:</u> podmiot odpowiedzialny nie złożył stosownej aplikacji, w związku z powyższym technologia nie może być refundowana.
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011</b> Wielka Brytania	Vectibix 20 mg/ml i.v. w terapii mCRC	<u>Zalecenia dla i linii:</u> odstąpiono od wydania rekomendacji <u>Populacja dla I linii:</u> pacjenci z mCRC z dzikim genem KRAS. Ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie dostarczył dokumentacji odnośnie produktu leczniczego Vectibix odstąpiono od oceny zasadności finansowania.

<sup>21</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/07-2014> (data dostępu 6.05.2014)

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące panitumumabu (produkt leczniczy Vectibix) w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	<b>NCCN, 2014</b> (2 rekomendacje)	+			brak
	Belgia	<b>KCE, 2014</b>	+			w rekomendacji nie doprecyzowano z jakim schematem chemioterapii zaleca się podawanie PMAB
	Polska	<b>PTOK, 2013</b>	+			brak
	Europa	<b>ESMO, 2012</b>	+			brak
Rekomendacje refundacyjne	Australia	<b>PBAC 2013</b>			+	brak
	Francja	<b>HAS 2012</b>	+			brak
	Szkocja	<b>SMC 2012</b>			+	brak
	Wielka Brytania	<b>NICE 2011</b>			+	brak

PMAB - panitumumab

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



Tabela 55.







## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania panitumumabu (Vectibix) w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w ramach programu lekowego).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
Prof. dr hab. med.	Finansowanie jest uzasadnione, ponieważ dodatkowa analiza wyników badania III fazy PRIME [Źródło: Douillard 2010] <sup>23</sup> wykazała,	Nie dotyczy – panitumumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które	Finansowanie panitumumabu stosowanego łącznie z chemioterapią według schematu FOLFOX w ramach I linii leczenia chorych na

<sup>23</sup> Douillard 2010: Douillard i wsp. 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. J Clin Oncol 2010; 28: 4967-4705

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
<p><b>Maciej Krzakowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>że – w porównaniu do wyłącznej chemioterapii według schematu FOLFOX – zastosowanie panitumumabu łącznie z wymienioną chemioterapią w ramach I linii leczenia chorych na zaawansowanego (uogólnienie) raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS wydłuża znamienne czas przeżycia ogółem o 5,8 miesiąca (zmniejszenie ryzyka zgonu o 22%; mediany – odpowiednio – 26,0 i 20,2 miesiąca).</p>	<p>zastosowane łącznie z chemioterapią (schemat FOLFOX) w ramach I linii leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS wydłuża czas przeżycia ogółem w porównaniu do wyłącznej chemioterapii (różnica znamienna statystycznie i znacząca klinicznie).</p>	<p><u>uogólnionego raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS może być rozważane pod warunkiem potwierdzenia nieobecności mutacji w genach KRAS i NRAS oraz dobrego stanu sprawności i prawidłowej czynności ważnych narządów oraz nieobecności przeciwwskazań wymienionych w załączonym projekcie programu.</u></p> <p>Populacja chorych, u których może być rozważane leczenie panitumumabem z CTH według schematu FOLFOX to: chorzy nie poddawani uzupełniającej CTH pooperacyjnej oraz poddawani uzupełniającej CTH pooperacyjnej bez udziału oksaliplatyny.</p> <p><b>Finansowanie panitumumabu w przedmiotowym wskazaniu może być rozważane jedynie pod warunkiem uzyskania przekonujących dowodów analizy farmakoekonomicznej.</b></p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Zbigniew Wojtukiewicz</b></p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Aktywność panitumumabu w skojarzeniu z programem FOLFOX4 w I linii CTH paliatywnej chorych na uogólnionego RJG oceniono w RCT III fazy PRIME. W tym badaniu u 60% chorych stwierdzono prawidłowo funkcjonujący gen KRAS. U 639 z 656 chorych bez obecnej mutacji w egzonie 2 genu KRAS dokonano oceny obecności mutacji w egzonach 3 i 4 genu KRAS, egzonach 2, 3 i 4 genu NRAS oraz w egzonie 15 genu BRAF. Ostatecznie w badaniu PRIME ocenę obecności mutacji w genach RAS przeprowadzono u 90% chorych poddanych randomizacji (n=1060). U 512 z tych 1060 chorych (48%) nie stwierdzono obecności mutacji w egzonach 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS.(...) W grupie chorych bez obecnej mutacji w genach RAS i BRAF po dołączeniu panitumumabu do leczenia cytotoksycznego wg programu FOLFOX4, w porównaniu do grupy chorych poddanych wyłącznie chemioterapii FOLFOX4, wykazano istotne wydłużenie zarówno mediany czasu PFS (odpowiednio 10,8 vs 9,2 mies., p=0,002), jak i mediany OS chorych (odpowiednio 28,3 vs. 20,9 mies., p=0,02). Należy przy tym podkreślić, że w grupie chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w genach RAS lub BRAF nie tylko nie obserwowano poprawy wyników leczenia, wynikającej z dołączenia panitumumabu do CTH FOLFOX4, ale wykazano wręcz skrócenie mediany OS chorych (odpowiednio 15,3 vs. 18 mies.; p=0,06) w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie chemioterapii FOLFOX4.</p> <p>Ponieważ chorzy na mCRC mutacji w egzonach 2, 3 lub 4 genu KRAS oraz 2, 3 lub 4 genu NRAS nie odnoszą korzyści klinicznych z zastosowania panitumumabu (a wręcz może to pogarszać wyniki leczenia) zdecydowano o dokonaniu zmiany zapisów rejestracyjnych panitumumabu. W chwili obecnej ocena obecności powyższych mutacji w praktyce klinicznej w Polsce powinna być dokonywana (obowiązujący aktualnie PL jeszcze nie uległ zmianie, ale uległ zmianie zapisy w ChPL).</p>	<p>Nie znajduję.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wprowadzenie terapii celowanej do praktyki klinicznej może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorych na mCRC, co udowodniono w badaniach klinicznych II i III fazy. Wykazano w nich, iż w grupie chorych na mCRC bez obecnej mutacji w genach RAS stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR w skojarzeniu z CTH paliatywną I linii może prowadzić do istotnej poprawy odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz istotnego wydłużenia czasu PFS i OS, w porównaniu do wyłącznej CTH.</li> <li>▪ Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR wykazują aktywność jedynie u chorych z zachowaną prawidłową funkcją genów RAS, dlatego też jako praktykę kliniczną wprowadzono ocenę obecności mutacji w genach RAS, jako pierwszego biomarkera w terapii celowanej chorych na mCRC (brak obecności mutacji w genach RAS jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania odpowiedzi na powyższe leczenie).</li> <li>▪ Wskazania rejestracyjne panitumumabu (m.in.: w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami w skojarzeniu ze schematem FOLFOX) zostały określone na podstawie wyników badań klinicznych III fazy.</li> <li>▪ Terapia panitumumabem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach u chorych na uogólnionego raka jelita grubego jest obecnie zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych terapii I, II i III linii w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) oraz amerykańskich zaleceniach NCCN.</li> <li>▪ <u>W związku z powyższym uważam umożliwienie finansowania terapii panitumumabem ze środków publicznych za w pełni zasadne.</u></li> </ul>
	<p>Skuteczność udowodniona w badaniu III fazy z losowym doбором chorych (badanie PRIME). Badanie pierwotnie nie wskazywało na</p>	<p>Wyłącznie badanie rejestracyjne 3 fazy wspiera zastosowanie tego</p>	<p><u>Vectibix powinien być finansowany w I rzucie leczenia paliatywnego w warunkach opisanych badaniem PRIME (FOLFOX4), z uwzględnieniem</u></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
Ekspert PUO	<p>zysk w zakresie OS z powodu większej niż zakładano skuteczności ramienia kontrolnego, ale po uzupełnieniu danych o dłuższy okres obserwacji, lub po wyłączeniu z analizy chorych w stopniu PS 2 lub po uzupełnieniu wiedzy o biomarkery (KRAS/NRAS) uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia (populacja KRAS/NRAS wt - 0.78; 95% CI, 0.62 to 0.99; P=0.04, NEJM 2013; 369, 1023-1034).</p> <p>Badanie to jest obecnie powszechnie odbierane jako badanie w którym wykazano istotność statystyczną dla OS i tworzy równoważny standard postpowania w RJG (dublet CTH z bewacyzumabem, cetuksimabem lub panitumabem).</p>	<p>leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego. Brak prowadzonych badań alternatywnych (grupy akademickie), które mogłyby potwierdzić wyniki uzyskane przez producenta leku.</p>	<p><u>alternatywnego schematu podawania chemioterapii wg. badania PEAK (mFOLFOX6). Bezpieczeństwo i skuteczność takiego postępowania była opisana w badaniach klinicznych z losowym doбором chorych. Istnieje duża potrzeba kliniczna do stosowania tego leczenia w wybranych populacjach pacjentów z RJG w stadium uogólnienia, a zastosowanie uproszczonych sposobów dawkowania CTH w połączeniu z Vectibix jest uzasadnione lepszym wykorzystaniem zasobów systemu ochrony zdrowia (brak konieczności hospitalizowania celem podania leczenia).</u></p>

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite; PFS – ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby; RJG – rak jelita grubego; CTH – chemioterapia; RCT – ang. *randomized clinical trial* – randomizowane badanie kliniczne; mCRC – ang. *metastatic colorectal cancer* – przerzutowy rak jelita grubego

\* podkreślenia własne analityka AOTM

W opinii wszystkich ekspertów finansowanie ze środków publicznych panitumumabu (produktu leczniczego Vectibix) w skojarzeniu z FOLFOX4 w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest uzasadnione. Zasadność finansowania jest uzasadniona przez wyniki randomizowanego badania III fazy PRIME, w którym wykazano, iż w porównaniu do wyłącznej chemioterapii według schematu FOLFOX – zastosowanie panitumumabu w skojarzeniu z wymienioną chemioterapią w ramach I linii leczenia chorych na zaawansowanego (uogólnienie) raka jelita grubego z prawidłowym stanem genów RAS (typ dziki) wydłuża znamienne czas przeżycia ogółem o 5,8 miesiąca (zmniejszenie ryzyka zgonu o 22%; mediany – odpowiednio – 26,0 i 20,2 miesiąca) oraz przez treść zaleceń ESMO i NCCN, które rekomendują zastosowanie panitumumabu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach u chorych na uogólnionego raka jelita grubego jako jednej z opcji terapeutycznych terapii I, II oraz III linii. Ponadto zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego, wnioskowanej terapii powinni być podawani tylko chorzy o dobrym stanie sprawności i prawidłowej czynności ważnych narządów oraz nieobecności przeciwwskazań wymienionych w zaproponowanym programie lekowym, którzy nie byli poddawani uzupełniającej CTH pooperacyjnej, bądź którzy otrzymali uzupełniającą CTH pooperacyjną bez udziału oksaliplatyny. Należy podkreślić, że ekspert PUO wskazał, iż zgodnie z wynikami III fazy badania PEAK, panitumumab w I linii leczenia paliatywnego mCRC powinien być finansowany również w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie mFOLFOX6. W badaniu tym w grupie chorych, z brakiem mutacji w genach KRAS/NRAS oraz stanem sprawności PS 0-1, leczonych panitumumabem w skojarzeniu z mFOLFOX6 uzyskano 41 mies. medianę OS. Ponadto zastosowanie tego schematu wiąże się z uproszczonym sposobem dawkowania chemioterapii (brak konieczności hospitalizowania chorych celem podania leczenia), co umożliwi lepsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia. Powyższe jest zgodne z sugestią wyrażoną również przez prof. Krzakowskiego, w nadesłanym uzupełnieniu do wcześniejszego stanowiska, dotycząca rozważenia ewentualności uwzględnienia w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” możliwości stosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią również w schemacie mFOLFOX-6 (nie zaś tylko z FOLFOX-4 – jak to zostało zapisane w uzgodnionym projekcie programu lekowego). Szczegóły dotyczące powyższego uzupełnienia wcześniejszej opinii zostały przedstawione w rozdziale: 7. Uwagi do zapisów programu lekowego.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 marca 2014 r.; znak MZ-PLA-460-16752-88/KK/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: produktów leczniczych:

- **Vectibix (panitumumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, kod EAN 5909990646531;
- **Vectibix (panitumumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990646555,

we wskazaniu, zgodnym z uzgodnionym z wnioskodawcą programem lekowym: „*Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)*” (zgodnie z przekazanym projektem programu wniosek dotyczy I linii leczenia).

Produkt leczniczy Vectibix jest obecnie po raz 3-ci przedmiotem oceny AOTM. Należy jednakże zauważyć, iż wcześniejsze oceny dotyczyły jego zastosowania w monoterapii, jako III linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genem KRAS typu dzikiego. Natomiast aktualna ocena dotyczy jego zastosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX w I linii terapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS typu dzikiego).

### Problem zdrowotny

**Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20: C18** - Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C19** - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego; **C20** - Nowotwór złośliwy odbytnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W 2010 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły: 17,6/10<sup>5</sup>/rok dla kobiet oraz 29,6/10<sup>5</sup>/rok dla mężczyzn.

Do czynników ryzyka raka jelita grubego zalicza się czynniki: epidemiologiczne (wiek, masę ciała, aktywność fizyczną, rasę białą), jelitowe (uwarunkowania genetyczne), dietetyczne (nieprawidłowe odżywianie, alkohol), mieszane (obecność ureterosigmoidostomii).

W jego ocenie stosuje się 3 systemy klasyfikacji: klasyfikacja Dukesa (najstarsza i najmniej precyzyjna); zmodyfikowany system Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*) oraz klasyfikacje Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) opartej na systemie Tumor-Node-Metastasis (TNM), będącej obecnie standardem klasyfikacji.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 45% ( w Polsce ok. 35%).

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi (*NCCN 2014, KCE 2014, PTOK 2013, ESMO 2010, NICE 2011*), w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego obok standardowych schematów chemioterapii, wśród których preferowane są FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX (inaczej XELOX), zaleca się stosowanie terapii celowanych molekularnie z zastosowaniem panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu, przy czym dwa pierwsze powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS. W większości przypadków leczenie celowane molekularnie rekomendowane jest w skojarzeniu ze standardowymi schematami chemioterapii. W wielu wytycznych rekomenduje się również podawanie kapecytabiny w monoterapii, szczególnie w przypadku stwierdzonej nietolerancji irynotekanu czy oksaliplatyny oraz u pacjentów w gorszym stanie ogólnym.

Jako komparator dla panitumumabu w skojarzeniu z CTH w schemacie FOLFOX we wnioskowanej populacji w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano schemat chemioterapii FOLFOX (oksalipiatyna + fluorouracyl + leukoworyna), co zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, oraz treścią odnalezionych wytycznych, zostało uznane za zasadny wybór komparatora.

### Skuteczność kliniczna



Analizę kliniczną (AKL) wnioskodawcy wykonano z uwzględnieniem populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, leczonych w I linii z zastosowaniem terapii skojarzonej PMAB+FOLFOX-4 względem schematu chemioterapii FOLFOX-4. Wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowych, wyrażone jako przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie oraz jakość życia, przedstawiono dla subpopulacji pacjentów bez mutacji w genie KRAS (ekson 2) oraz bez mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS – eksony 2, 3 i 4). Dodatkowo przedstawiono różnice w wartości mediany PFS oraz OS w zależności od występowania bądź braku mutacji w genie KRAS lub genach z rodziny RAS (KRAS i NRAS).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy – PRIME (opisane w 19 publikacjach<sup>24</sup>), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii I linii z zastosowaniem PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*).

Dodatkowo, w celu określenia efektywności praktycznej, w przeglądzie uwzględniono jedno badanie retrospektywne *Lopez Lopez 2011*, obejmujące pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych panitumumabem w jednym z hiszpańskich ośrodków onkologicznych.

#### Wyniki analizy skuteczności dla porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy skuteczności, która wskazuje na wydłużenie mediany PFS oraz mediany OS<sup>25</sup> w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 względem ramienia FOLFOX-4. Różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla subpopulacji:
  - ✓ brak mutacji w genie KRAS w eksonie 2; HR=0,80 (95% CI: 0,66; 0,97), p=0,02
  - ✓ brak mutacji w obrębie rodziny genów RAS – KRAS i NRAS; HR=0,72 (95% CI: 0,58; 0,90), p=0,004
- przeżycia całkowitego (OS) dla subpopulacji:
  - ✓ brak mutacji w genie KRAS w eksonie 2 w analizie przedłużonej<sup>26</sup>; HR=0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), p=0,03
  - ✓ brak mutacji w obrębie rodziny genów RAS – KRAS i NRAS w analizie pierwotnej<sup>27</sup>; 0,78 (95% CI: 0,62; 0,99), p=0,04 i przedłużonej<sup>26</sup>; HR=0,77 (95% CI: 0,64; 0,94), p=0,009

Dodatkowo w analizie pierwotnej dla OS w grupie pacjentów bez mutacji w genie KRAS wykazano dłużą medianę przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 względem ramienia FOLFOX-4, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

W ocenie odpowiedzi na leczenie, jedynie w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie zaobserwowana różnica między ramionami badania: PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4, przekroczyła poziom istotności statystycznej [RB=1,17 (95% CI: 1,001; 1,36)]. Różnice między ramionami badania w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi nie przekroczyły poziomu istotności statystycznej. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu do ramienia FOLFOX-4 (odpowiednio 55% i 48%), natomiast w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie, obserwowano mniejszy odsetek w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu z ramieniem FOLFOX-4 (odpowiednio 0% i 0,3%).

Na podstawie abstraktów konferencyjnych, które stanowią źródło danych o mniejszej wiarygodności, stwierdzono wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego uwzględniających jakość życia (PFS QoL oraz OS QoL) u pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 w porównaniu z ramieniem FOLFOX-4, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Dodatkowo stwierdzono wydłużenie mediany czasu do progresji (TTP) wśród pacjentów bez

<sup>24</sup> Publikacje do badania PRIME: *Douillard 2010* publikacja główna z załącznikami, *Bennett 2011a*, *Bennet 2011b*, *Burkes 2011*, *Douillard 2013a* z załącznikami, *Douillard 2013b*, *Douillard 2012*, *Douillard 2011a*, *Douillard 2011b*, *Douillard 2010b*, *Douillard 2010c*, *Douillard 2009*, *Oliner 2013*, *Peeters 2012*, *Siena 2011a*, *Siena 2011b*, *Siena 2010*, *Siena 2008*, *Wang 2012*

<sup>25</sup> Na podstawie analizy *Siena 2011* stwierdzono, iż większa częstość stosowania anty-EGFR w II linii leczenia u pacjentów z grupy FOLFOX-4 prawdopodobnie przyczyniała się do wydłużenia przeżycia po progresji w tej grupie pacjentów, co z kolei mogło mieć wpływ na obniżenie różnicy w OS pomiędzy badanymi pacjentami leczonymi PMAB+FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4

<sup>26</sup> Dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło z jakiegokolwiek powodu.

<sup>27</sup> W czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło.

mutacji w genie KRAS, czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czasu trwania odpowiedzi (DOR) w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 względem ramienia FOLFOX-4 przy jednoczesnym przekroczeniu poziomu istotności statystycznej.

Ocena jakości życia wykonana z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQol, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania: PMAB+FOLFOX-4 i FOLFOX-4.

W ramach dodatkowej analiza wyników badania PRIME (*Douillard 2013*) wykazano, że w przypadku występowania mutacji w genie KRAS lub genach w rodziny RAS (KRAS i NRAS), obserwuje się krótszą medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) u chorych leczonych PMAB+FOLFOX-4 względem pacjentów otrzymujących jedynie FOLFOX-4.

#### Wyniki dodatkowej oceny porównawczej panitumumabu z cetuksymabem i bewacyzumabem (± CTH)

W trakcie prac analitycznych wnioskodawca przesłał do AOTM uzupełnienie złożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, analiz farmakoekonomicznych, na które składała się m.in.: analiza kliniczna, będąca oceną porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu, cetuksymabu oraz bewacyzumabu skojarzonych z CTH w I linii leczenia chorych na mCRC, u pacjentów bez mutacji w genach z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). Włączono do niego łącznie 4 badania: *PEAK* (PMAB + mFOLFOX-6 vs. BEV + mFOLFOX-6); *OPUS* (CET + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4) oraz *PRIME* (PMAB+ FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4), jak również *FIRE-3* (CET + FOLFIRI vs. BEV + FOLFIRI).

Mając na uwadze fakt, iż żadne z powyższych przeciwciał monoklonalnych nie jest obecnie refundowane w I linii leczenia mCRC, w AWA przedstawiono jedynie podsumowanie wyników uzyskanych dla porównania: PMAB z BEV (badanie *PEAK*) oraz z CET

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników powyższych porównań:

- **PMAB vs. BEV:** W badaniu *PEAK* wykazano, iż chorzy leczeni terapią z zastosowaniem PMAB uzyskali dłuższą medianę PFS względem do chorych, otrzymujących terapię zawierającą BEV (odpowiednio: 13,0 vs. 9,5 mies.), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie [HR=0,65 (95%CI:0,44; 0,96), p=0,029]. W grupie leczonej schematem PMAB+mFOLFOX-6 wykazano również dłuższą medianę OS względem ramienia BEV+mFOLFOX-6 (41,3 vs. 28,9 mies.), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie [HR= 0,63 (95%CI:0,39; 1,02), p=0,058]. Natomiast w odniesieniu do odsetków odpowiedzi na leczenie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami.
- **PMAB vs. CET:** Wyniki , wskazują, iż stosowanie CTH w schemacie FOLFOX-4 w skojarzeniu zarówno z PMAB jak i CET wiązało się uzyskaniem znamienne statystycznie dłuższej mediany PFS względem grupy chorych, otrzymujących samą CTH w schemacie FOLFOX-4 (mediana PFS wynosiła kolejno: 10,1 i 12,0 mies. vs. 5,8 i 7,9 mies.). Również mediana OS była dłuższa w grupie chorych leczonych terapią z zastosowaniem PMAB i CET vs. samej CTH (mediana OS wyniosła kolejno: 26,0 i 20,7 mies. vs. 20,2 i 17,8 mies.), jednakże istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano jedynie dla PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4.

### Skuteczność praktyczna

Wyniki efektywności praktycznej ocenionej w badaniu retrospektywnym *Lopez Lopez 2011* w subpopulacji pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS, leczonych panitumumabem w ramach I linii terapii wykazały medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) 15,5 mies. w porównaniu z 9,6 mies. wykazanymi w badaniu eksperymentalnym PRIME. Zaobserwowano w nim również wyższy odsetek częściowych odpowiedzi na leczenie w porównaniu z wynikami, uzyskanymi w randomizowanym badaniu klinicznym PRIME (odpowiednio 74% oraz 54%).

### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa dla porównania PMAB+FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 wykonana w oparciu o wyniki badania PRIME wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy badanymi ramionami, wskazując na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC AE ver. 3.0 w ramieniu PMAB+FOLFOX-4 dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem [RR=1,21 (95% CI: 1,11; 1,32)], zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [RR=1,30 (95% CI: 1,18; 1,43)]; objawy skórne [RR=16,83 (95% CI: 7,97; 35,52)]; biegunka [RR=2,07 (95% CI: 1,36; 3,14)]; hipokaliemia [RR=2,17 (95% CI: 1,20; 3,92)]; hipomagnezemia [RR=20,31 (95% CI: 2,74; 150,45)],

zmęczenie [RR=3,05 (95% CI: 1,51; 6,13); zapalenie błony śluzowej<sup>28</sup> [RR=14,22 (95% CI: 3,42; 59,19)], zanokcica<sup>29</sup> [RR=23,36 (95% CI: 1,38; 394,69)].

Dodatkowo wykazano, lecz bez osiągnięcia znamienności statystycznej, różnice pomiędzy ramionami, wyrażone jako częstsze występowanie w grupie badanej PMAB+FOLFOX-4 względem FOLFOX-4: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zatorowości płucnej, neutropenii, gorączki neutropenicznej; oraz rzadsze występowanie: zgonów spowodowanych ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; jak również porównywalnie częste występowanie objawów neurologicznych i zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono komunikaty bezpieczeństwa, dotyczące produktu leczniczego Vectibix, publikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA. W ślad za informacjami zamieszczonymi w *ChPL Vectibix* podkreślano w nich prawdopodobieństwo wystąpienia zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci ciężkich reakcji skórnych (m.in. martwiczego zapalenia powięzi), ciężkich przypadków zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą doprowadzić do trwałego upośledzenia wzroku, reakcji anafilaktycznych, które w niektórych przypadkach mogą być śmiertelne. Jednocześnie podkreślano, że przeciwwskazane jest stosowanie leku Vectibix u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów z rodziny RAS (eksony 2, 3, 4 w KRAS i NRAS) oraz nieznanym statusem tego genu.

Wnioskowana technologia jest objęta dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa i znajduje się pod szczególnym nadzorem, gdyż posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent).

<sup>28</sup> brak działań niepożądanych w stopniu 4.

<sup>29</sup> j.w.



[Redacted content]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy według wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem finansowaniem preparatu leczniczego Vectibix (panitumumab) w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u dorosłych pacjentów bez mutacji w genie RAS w ramach programu lekowego.

Oceniana technologia medyczna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w programie lekowym leczenie raka jelita grubego w III linii terapii. Dane o skuteczności panitumumabu zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej, w której jest finansowany obecnie w III linii.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest praktycznie równoważna perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent). Przyjęto 3-letni horyzont czasowy (od 1 lipca 2014 r. do 30 czerwca 2017 r.).

[Redacted content]

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w których w I linii leczenia mCRC, zaleca się podawanie panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX. Odnalezione rekomendacje oparte są na wynikach przeglądów dostępnych doniesień naukowych i zostały opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2014 roku (dwie rekomendacje), *Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)* w 2014 roku, *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* w 2013 roku oraz *European Society for Medical Oncology (ESMO)* w 2012 roku. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2014 r., PMAB w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowany u pacjentów z dzikim typem genu *KRAS/NRAS* w przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc (jako terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa); synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc raka okrężnicy oraz u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami w dobrym stanie sprawności, u których można zastosować intensywną CTH. Podobnie wytyczne ESMO z 2012 r. rekomendują stosowanie PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w grupie pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby lub płuc, które są potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Też te terapii, zgodnie z rekomendacją ESMO 2012, mogą być również poddawani chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych oraz z licznymi przerzutami o różnej lokalizacji, jak również z szybką progresją choroby i/lub prawdopodobieństwem gwałtownego pogorszenia stanu oraz równoczesną możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii. Dodatkowo w polskich rekomendacjach klinicznych, opracowanych przez PTOK w 2013 roku, rekomenduje się stosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu i doprecyzowuje się, że wskazane jest łączenie terapii panitumumabem z wariantem chemioterapii FOLFOX określanym jako FOLFOX-4.

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych tylko jedna rekomendacja odnosi się pozytywnie do stosowania PMAB w ocenianym wskazaniu. HAS w rekomendacji z 2012 r. zaleca finansowanie ocenianej technologii w ramach lecznictwa szpitalnego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i dawkowaniem. Natomiast PBAC w rekomendacji z 2013 r. odniósł się negatywnie co do finansowania PMAB w schemacie z FOLFOX ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych odnośnie skuteczności PMAB w terapii pacjentów z mCRC w I linii łącznie ze schematem FOLFOX.

W 2012 r. SMC wydało negatywną rekomendację w sprawie finansowania PMAB w I linii leczenia mCRC stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie wydania rekomendacji. Zaś NICE w 2012 r. odstąpił od oceny skutków finansowania PMAB, z uwagi na nie przedłożenie przez wytwórcę/sponsora ocenianej technologii odpowiedniej dokumentacji.

## 13. Źródła

<b>Problem decyzyjny</b>	
<b>ChPL Vectibix</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix (data ostatniej aktualizacji ChPL: 10.03.2014 r.)
<b>Potemski 2010</b>	Potemski P., Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 6, 283–289
<b>PUO 2013</b>	Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
<b>Szczeklik 2013</b>	Gajewski P. red., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>NCCN 2014</b>	Na ional Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer, ver. 3.2014; <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf</a> (data dostępu: 05.05.2014r.) Na ional Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer, ver. 3.2014; <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf</a> (data dostępu: 05.05.2014r.)
<b>KCE 2014</b>	Health Care Knowledge Center: COLON CANCER: DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP; KCE REPORT 218; 2014; <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf</a> (data dostępu: 05.05.2014r.)
<b>PTOK 2013</b>	Krzakowski M., Warzocha K. red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
<b>ESMO 2012</b>	Schmoll H. J., et al: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making; Annals of Oncology 23: 2479–2516, 2012
<b>NICE 2011</b>	NICE clinical guideline 131: Colorectal cancer The diagnosis and management of colorectal cancer; Issued: November 2011; <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56998/56998.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56998/56998.pdf</a> (data dostępu: 05.05.2014r.)
<b>SIGN 2011</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 126 - Diagnosis and management of colorectal cancer; December 2011; <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf</a> (data dostępu: 05.05.2014r.)
<b>Opracowania wtórne</b>	
<b>Amuamuta 2013</b>	Amuamuta A, Seifu D. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Biotherapy: A Systematic Review. Academic Journal of Cancer Research. 2013; 6(1):21–28.
<b>Ibrahim 2011</b>	Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Medical oncology (Northwood, London, England). 2011; 28 Suppl 1:S310–317.
<b>Loupakis 2012</b>	Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. Cancer. 2012; 118(6):1523–1532.
<b>Petrelli 2011</b>	Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. International journal of colorectal disease. 2011; 26(7) 823–833.
<b>Zhou 2012</b>	Zhou S, Huang Y, Wei Y, et al. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2012; 7(11)
<b>Analiza kliniczna</b>	
<b>EMA</b>	EMA. Opinions on safety variations /PSURs. EMA/CHMP/240801 /201. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500145389.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500145389.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.)
<b>FDA</b>	FDA. Safety Information - Vectibix (panitumumab) <a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm165410.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm165410.htm</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.) FDA. Safety Information - Vectibix (panitumumab) Injection for Intravenous Infusion <a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm319207.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm319207.htm</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.) FDA. Safety Information. Vectibix (panitumumab) Injection for Intravenous Use <a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123451.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123451.htm</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.)
<b>Lopez Lopez 2011</b>	Lopez Lopez C, Novas Vidal P, Gutierrez Sanz L, et al. Panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? single center experience. European Journal of Cancer. 2011; 47(Suppl.1):S429
<b>MHRA</b>	AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the importance of KRAS status before treatment with Vectibix® (panitumumab); <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309648.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309648.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.) AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the association of panitumumab (Vectibix®) with life-threatening and fatal infectious complications of severe skin reactions including necrotising fasciitis; <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesources/con175480.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesources/con175480.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.) AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the association of Vectibix (panitumumab) with keratitis and ulcerative keratitis; <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con120203.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con120203.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.) AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the importance of establishing KRAS status prior to treatment with Vectibix®; <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con137692.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con137692.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2014 r.)

AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on Serious Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Angioedema; <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con081755.pdf> (data dostępu: 20.05.2014 r.)

<b>OPUS</b>	<p>Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, i in. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2009; 27(5):663–671.</p> <p>Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, i in. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i>. 2011; 22(7):1535–1546.</p> <p>Tejpar S, Lenz H-J, Köhne C-H, i in. Effect of <i>KRAS</i> and <i>NRAS</i> mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2014; 32(suppl 3; abstr LBA444):</p>
<b>PEAK</b>	<p>Schwartzberg L.S. et al: PEAK: A randomized, multicenter, phase II study Panitumumab plus modified fluorouracil, Leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFLOX6) or bevacizumab plus mFOLFLOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type <i>KRAS</i> exon 2 metastatic colorectal cancer; <i>J Clin Oncol</i> 32, 31 March 2014</p>
<b>PRIME</b>	<p>Douillard J, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Abstract. <a href="http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf">http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf</a>.</p> <p>Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, i in. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2013; 369(11):1023–1034</p> <p>Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. 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. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2010; 28(31):4697–4705</p> <p>S. Siena JYD. 6143 POSTER Study 20050203/PRIME – Effect of Post-Progression Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy in Patients With Wild-Type (WT) <i>KRAS</i> Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). <i>European Journal of Cancer - EUR J CANCER</i>. 2011; 47</p> <p>Wang J, Zhao Z, Barber B, i in. Quality-adjusted survival in patients with wild-type (WT) <i>KRAS</i> metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone</p> <p>Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. <i>British journal of cancer</i>. 2011; 105(10):1495–1502.</p>
<b>Sobczyk 2008</b>	<p>Sobczyk W., Gugala M., Rola R.: Rozwój badań nad jakością życia w chorobach przewlekłych; <i>Postępy Psychiatrii i Neurologii</i> 2008; 17 (4): 353-356</p>
<b>Tournigand 2004</b>	<p>Tournigand Ch. et al.: FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. <i>J Clin Oncol</i> 2004, 22(2):229-237</p>
<b>URPL</b>	<p>URPL. Amgen. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku panitumumabu (Vectibix) z występowaniem zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci zakażeń, w tym martwiczego zapalenia powięzi; <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3414/original/pl_vec_ixivx_DHCP_final.pdf?1342785598">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3414/original/pl_vec_ixivx_DHCP_final.pdf?1342785598</a> (data dostępu: 21.05.2014 r.)</p> <p>URPL. Amgen. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu <i>KRAS</i> przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix; <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2849/original/dhcp_letter_pl_November.pdf?1323275863">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2849/original/dhcp_letter_pl_November.pdf?1323275863</a> (data dostępu: 21.05.2014 r.)</p> <p>URPL. Amgen. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki; <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1799/original/DHCP_final_2011_05_11.pdf?1308568492">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1799/original/DHCP_final_2011_05_11.pdf?1308568492</a> (data dostępu: 21.05.2014 r.)</p> <p>URPL. Amgen. Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący ciężkiej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego; <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/230/original/Vectibix_komuniukat.pdf?1282749708">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/230/original/Vectibix_komuniukat.pdf?1282749708</a> (data dostępu: 21.05.2014 r.)</p>
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>PBAC 2013</b>	<p>PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania fluorouracylu. Australian Government Department of Health and Ageing <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/positive-recommendations">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/positive-recommendations</a> (data dostępu 29.04.2014)</p>
<b>HAS 2012</b>	<p>HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku panitumumab. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/vectibix_ct_12430.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/vectibix_ct_12430.pdf</a>. (data dostępu 29.04.2014).</p>
<b>SMC 2012</b>	<p>Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja SMC w sprawie finansowania leku panitumumab (769/12) <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_for_website.pdf</a>. (data dostępu 29.04.2014)</p>
<b>NICE 2011</b>	<p>NICE. Colorectal cancer (metastatic) - panitumumab: guidance (TA240). <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13633/57530/57530.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13633/57530/57530.pdf</a> (data dostępu 29.04.2014)</p>
<b>Analiza ekonomiczna wpływu na system ochrony zdrowia</b>	
<b>Adam 2004</b>	<p>Adam R, Delvart V, Pascal G, i in. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. <i>Annals of surgery</i>. 2004; 240(4):644–657; discussion 657–658.</p>
<b>Douillard 2010</b>	<p>Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2010; 28(31):4697–4705</p>
<b>Innos 2012</b>	<p>Innos K, Soplepmann J, Suuroja T, i in. Survival for colon and rectal cancer in Estonia: role of staging and treatment. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i>. 2012</p>
<b>Lawrence 2013</b>	<p>Lawrence D1, Maschio M, Leahy KJ, Yungler S, Easaw JC, Weinstein MC. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of <i>KRAS</i> wild-type metastatic colorectal cancer</p>

---

(mCRC). *J Med Econ.* 2013 Dec;16(12):1387-98

---

<b>Luke 2005</b>	Luke CG, Koczwara B, Moore JE, i in. Treatment and Survival from Colorectal Cancer: The Experience of Patients at South Australian Teaching Hospitals Between 1980 and 2002. <i>Clinical Oncology.</i> 2005
<b>Neo 2011</b>	Neo EL, Beeke C, Price T, i in. South Australian clinical registry for metastatic colorectal cancer: SA registry metastatic colorectal cancer. <i>ANZ Journal of Surgery.</i> 2011; 81(5):352–357.
<b>Odom 2010</b>	Odom D, Barber B, Bennett L, i in. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. <i>International Journal of Colorectal Disease.</i> 2010; 26(2):173–181.
<b>Peeters 2010</b>	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, i in. 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. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2010; 28(31):4706–4713.
<b>Ponz de Leon 2000</b>	Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, i in. Staging and survival of colorectal cancer: are we making progress? The 14-year experience of a Specialized cancer Registry. <i>Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.</i> 2000
<b>Scheiden 2003</b>	Scheiden R, Sand J, Weber J, i in. Rectal cancer in Luxembourg: a national population-based data report, 1988-1998. <i>BMC cancer.</i> 2003
<b>Van Steenberg 2010</b>	Van Steenberg LN, Elferink MAG, Krijnen P, i in. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. <i>Annals of Oncology.</i> 2010

---

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted]  
[redacted]
- Zal. 2. [redacted]  
[redacted]
- Zal. 3. [redacted]  
[redacted]
- Zal. 4. [redacted]  
[redacted]
- Zal. 5. [redacted]  
[redacted]
- Zal. 6. Analiza dodatkowa: [redacted]  
[redacted]
- Zal. 7. Analiza dodatkowa: [redacted]  
[redacted]

## 15. Aneks

Tabela 57. Przegląd substancji czynnych, wchodzących w skład chemioterapii w schemacie FOLFOX i FOLFIRI, refundowanych w Polsce w I linii leczenia mCRC<sup>30</sup>

Nazwa postać i dawka leku	opakowanie	kod EAN	grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Poz. odpł.	WDŚ
<b>FLUOROURACYL</b>								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	bezpłatne	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	bezpłatne	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	bezpłatne	0
<b>IRYNOTEKAN</b>								
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0

<sup>30</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)



Nazwa postać i dawka leku	opakowanie	kod EAN	grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Poz. odpł.	WDS
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0
<b>OKSALIPLATYNA</b>								
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444	1031.0, Oxaliplatinum	86,4	90,72	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990686179	1031.0, Oxaliplatinum	162	170,1	170,1	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852	1031.0, Oxaliplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869	1031.0, Oxaliplatinum	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291	1031.0, Oxaliplatinum	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	5909990018345	1031.0, Oxaliplatinum	194,4	204,12	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	5909990018352	1031.0, Oxaliplatinum	378	396,9	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	5909990081424	1031.0, Oxaliplatinum	540	567	127,58	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	43,74	45,93	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	154,44	162,16	162,16	bezpłatne	0
<b>LEUKOWORYNA (folinian wapnia)</b>								
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990885077	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27,86	29,25	29,25	bezpłatne	0
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiolek a 10 ml	5909990885084	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	139,32	146,29	146,29	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	48,6	51,03	51,03	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	71,28	74,84	74,84	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27,22	28,58	28,58	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	81,54	85,62	85,62	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	32,61	34,24	34,24	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	21,6	22,68	22,68	bezpłatne	0
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	101,52	106,6	106,6	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 fiol.	5909990123421	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	10 fiol.	5909990123520	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	77,76	81,65	81,65	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	20,52	21,55	21,55	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	90,72	95,26	95,26	bezpłatne	0
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	163,08	171,23	171,23	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; Poz. odpł. – poziom odpłatności; WDS -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy