



## **Rekomendacja nr 89/2019**

**z dnia 17 października 2019 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

#### **w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)"**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" **pod warunkiem** obniżenia ceny leku.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie Vectibix refundowany jest w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX. Oceniany problem decyzyjny dotyczy de facto rozszerzenia wskazania refundacyjnego panitumumabu i możliwość jego stosowania w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI. W ramach analiz jako komparator wskazano terapię cetuksymab+FOLFIRI.

W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla porównywanych technologii, co znacząco ogranicza wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa. Wnioski z przedstawionej oceny skuteczności wskazują, na możliwe korzyści, w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, z zastosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu. W zakresie bezpieczeństwa porównywane technologie charakteryzują zbliżonym profilem.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że koszt stosowania wnioskowanej technologii jest [redacted] niż komparatora. Również w ramach oszacowań wpływu na budżet, wykazano [redacted] wydatków płatnika publicznego, wynikające z objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Należy jednak podkreślić, że [redacted] koszty wynikają przede wszystkim ze schematu dawkowania wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze niepewność w zakresie uzyskiwania korzyści zdrowotnych w ocenianym wskazaniu, Prezes Agencji uważa za zasadne obniżenie ceny leku.

#### **Przedmiot wniosku**



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531, cena zbytu netto ██████████ zł
- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555, cena zbytu netto ██████████ zł

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10: C18 – C20)" w ramach istniejącej grupy limitowej: 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy

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

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych.

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15 800, z czego u mężczyzn prawie 8 700 i ponad 7 100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet.

Raka okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9 120 osób (mężczyźni — 4 819; kobiety — 4 301) i odnotowano 7 061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3 768; kobiety — 3 293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5 384 mężczyzn i 4 688 kobiet), odnotowano 7 379 zgonów (mężczyźni — 3 944, kobiety — 3 435).

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego rekomendowane technologie obejmują panitumumab i cetuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) lub FOLFIRI (fluorouracyl, folinian wapniowy, irynotekan).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 września 2019 r. w katalogu chemioterapii widnieją następujące substancje czynne wskazane w leczeniu złośliwego nowotworu jelita grubego (ICD-10 C18–C20): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

W ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” finansowane są: aflibercept, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab. Bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab są substancjami możliwymi do zastosowania w pierwszej linii leczenia, natomiast aflibercept jest zarezerwowany dla kolejnej linii leczenia. Bewacyzumab jest refundowany w leczeniu pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu KRAS lub NRAS. Cetuksymab i panitumumab są stosowane u chorych z genami KRAS, NRAS i BRAF typu dzikiego.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Vectibix wskazał Leczenie skojarzone cetuksymab (CET) + FOLFIRI. Wybór ten uznać należy za zasadny.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vectibix zawiera substancję czynną panitumumab (PAN), która jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało opracowane w taki sposób, aby przyłączało się do celu o nazwie EGFR na powierzchni niektórych komórek, w tym w niektórych guzach, oraz blokowało jego działanie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vectibix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix we wskazaniu węższym niż wymienione w pozycji pierwszej (do leczenia w ramach programu lekowego nie są kwalifikowani pacjenci z mutacją BRAF V600E).

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 4 badania oceniające PAN+FOLFIRI:

- badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (publikacje Köhne 2012, Karthaus 2016, Thaler 2012). W badaniu udział wzięło 1454 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 39,5 tyg. (średnia). Badanie oceniono na 7/8 punktów wg skali NICE;
- badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4. W badaniu wzięło udział 39 pacjentów w ramieniu PAN+FOLFIRI. Mediana okresu obserwacji wynosiła 132 tyg. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu zostało ocenione jako wysokie w domenach: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów. Również ogólne ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu zostało ocenione jako wysokie;
- badanie jednoramienne Geredeli 2018. W badaniu udział wzięło 64 pacjentów. Brak jest danych dot. okresu obserwacji. Badanie oceniono na 5/8 punktów wg skali NICE;
- badanie retrospektywne z grupą kontrolną Dawoud 2014, porównujące PAN+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów w ramieniu PAN+FOLFIRI. Okres obserwacji wynosił 104 tyg. Jakość badania oceniono na 9/9 punktów w skali NOS.
- 5 badań oceniających CET+FOLFIRI:
  - badanie randomizowane FIRE-3 (Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI,
  - badanie randomizowane CRYSTAL (Van Cutsem 2015, Van Cutsem 2009, Lang 2013), porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI,
  - badanie eksperymentalne, jednoramienne CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CET+FOLFIRI,
  - badanie randomizowane Ocvirk 2010 porównujące CET+FOLFIRI z CET+FOLFOX6,
  - badanie jednoramienne Dermatux (Schimanski 2017).

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki skuteczności ocenianej technologii (PAN+FOLFIRI) oraz komparatora (CET+FOLFIRI) dla populacji RAS WT lub KRAS WT w formie zestawienia poszczególnych wyników.

Dodatkowo do analizy włączono badanie Degirmencioglu 2019, które przedstawia wyniki retrospektywnej analizy porównującej skuteczność leczenia (w ramach I linii) pacjentów mCRC schematami chemioterapii (FOLFIRI lub FOLFOX) w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (panitumumabem, cetuksymabem lub bewacyzumabem). W badaniu uwzględniono wyniki dot. 238 pacjentów. Badanie oceniono na 8/9 pkt skali NOS.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy

- EQ-5D (EuroQoL-5-Dimension) - dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Skala ma zakres od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza EQ-5D to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza

najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 - najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

- EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire) służy do oceny jakości życia wynikającej ze stanu zdrowia. Zawiera 15 domen określających m.in. sprawność psychoruchową, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne, objawy związane z chorobą i ocenę ogólnego zdrowia. Każdy z punktów jest oceniany przez badanych w opisowej skali, a następnie przeliczany na indywidualną punktację w zakresie od 0 do 100. Lepsza jakość życia jest wskazywana przez wyższy wynik w skali funkcjonalnej i niższy w skali oceny objawów, zatem zmiana ze znakiem dodatnim wskazuje na poprawę stanu pacjenta w skali funkcjonowania i pogorszenie w skali oceny objawów. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali QLQ-C30 jest różna dla poszczególnych domen i zawiera się w przedziale od 1,5 do 18,9.

### *Skuteczność*

#### Przeżycie całkowite (OS – ang. Overall survival)

W badaniu Degirmencioglu 2019 w populacji KRAS WT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zgonu pomiędzy grupami PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI.

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów RAS WT leczonych PAN+FOLFIRI wykazano, iż mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 26 do 49 miesięcy, natomiast wśród pacjentów RAS WT leczonych CET+FOLFIRI odnotowano mediany OS od 28,4 do 33,1 mies.

W populacji pacjentów KRAS WT mediana OS wyniosła odpowiednio 41 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 19,9 do 23,5 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI.

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. Progression free survival)

W badaniu retrospektywnym Degirmencioglu 2019 wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia progresji choroby w grupie PAN+FOLFIRI w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (OR=0,13 (95% CI: 0,03; 0,66)). Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu nie występuje istotna statystycznie różnica w ryzyku wystąpienia progresji choroby (RR=0,29 (95% CI: 0,08; 1,03); p=0,55) pomiędzy obiema grupami.

W pojedynczych ramionach badań dotyczących pacjentów z RAS WT leczonych PAN+FOLFIRI wykazano, iż mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła od 11,2 do 15 miesięcy, natomiast wśród pacjentów z RAS WT leczonych CET+FOLFIRI odnotowano mediany PFS od 10,4 do 11,4 mies. W populacji pacjentów KRAS WT mediana PFS wyniosła odpowiednio od 14 do 31,4 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 8,4 do 18 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI. W populacji RAS+BRAF WT (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej) mediana przeżycia bez progresji choroby w ramionach PAN+FOLFIRI wynosiła 13,2 mies. wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI i od 11,3 do 12 mies. wśród leczonych CET+FOLFIRI.

#### Jakość życia

Wśród pacjentów leczonych schematem PAN+FOLFIRI odnotowano poprawę stanu zdrowia ocenianą poprzez EQ-5D w zakresie wyniku ogółem oraz w domenach: sprawność ruchowa, samoopieka, codzienne czynności oraz ból/dyskomfort. Jedynie w domenie niepokój/przygnębienie odnotowano pogorszenie wyniku. Zmiany nie były istotne klinicznie.

Jakość życia wśród chorych leczonych PAN+FOLFIRI mierzona wg kwestionariusza QLQ-C30 uległa poprawie w zakresie funkcjonowania w rolach oraz funkcjonowania poznawczego, natomiast pogorszyła się w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie fizyczne. Zmiany nie były jednak istotne klinicznie. W publikacji nie podano wyniku jakości życia ogółem mierzonej kwestionariuszem QLQ-C30.

### Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie wskazują na podobną skuteczność schematów PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI zarówno w przypadku populacji RAS WT jak i KRAS WT. Należy jednak pamiętać o różnicach w ramach populacji, okresach obserwacji oraz metodyki poszczególnych badań.

### Resekcja

Przeprowadzenie resekcji wśród populacji chorych RAS WT możliwe było u 13% leczonych schematem PAN+FOLFIRI w czasie obserwacji 39,5 tyg. oraz u 53,8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni, natomiast resekcję całkowitą przeprowadzono u 5,8% chorych stosujących ten schemat przez 39,5 tygodnia.

Przeprowadzenie resekcji przerzutów wśród populacji KRAS WT możliwe było u 46% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u od ok. 8% do 12% chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI.

### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie PLANET-TTD

W badaniu w ramach populacji RAS WT zgony z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Nie raportowano w nim żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem tej terapii. W tej populacji działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 61,5% chorych, nie stwierdzono natomiast ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 58% chorych. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia odnotowano u 76,9% chorych.

W populacji KRAS WT u pacjentów leczonych PAN+FOLFIRI zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły u 7,7% chorych, nie odnotowano żadnego zgonu spowodowanego leczeniem schematem PAN+FOLFIRI. Ciężkie działania niepożądane ogółem raportowano u 5,1% chorych leczonych PAN+FOLFIRI, a działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 59% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowano u ok. 38,5% chorych. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia ogółem występowały u 76,9% chorych.

#### Köhne 2012

Ciężkie działania niepożądane w populacji RAS WT raportowano u 29% chorych. Działania niepożądane ogółem występowały u 100% chorych, a działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 72,5%. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 58% chorych leczonych. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u wszystkich chorych leczonych. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia u chorych leczonych tym schematem odnotowano u 85,5% chorych.

W populacji KRAS WT zgony z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u 8,1% pacjentów. Działania niepożądane 3 i 4 stopnia odnotowano u 59% leczonych. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowano u ok. 38,5% chorych. Wśród nich najczęściej występowała biegunka oraz wymioty. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia ogółem występowały od 73,3% chorych.

#### Badania dla CET+FOLFIRI

W badaniach dotyczących stosowania CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania zgonu w populacji RAS WT. W populacji KRAS WT nie odnotowano żadnego zgonu spowodowanego leczeniem cetuksymabem w badaniu CRYSTAL.

W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych w populacji RAS WT. W populacji KRAS WT Działania niepożądane 3 i 4 stopnia odnotowano 35,7% leczonych CET+FOLFIRI (Ocvirk 2010).

Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia raportowano u 80,9% chorych (badanie CRYSTAL) z populacji RAS WT i odpowiednio 71% (badanie FIRE-3) i 81,1% (badanie CRYSTAL) w populacji KRAS WT.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Vectibix bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u  $\geq 20\%$  pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [biegunka (50%), nudności (41%), wymioty (27%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (37%), gorączka (20%)]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania [jadłowstręt (27%)], zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (20%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [wysypka (45%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (35%), rumień (30%) i suchość skóry (22%)].

Odnaleziono również komunikat bezpieczeństwa:

- Food and Drug Administration (FDA): Odnaleziono komunikat bezpieczeństwa wydany w 2015 roku, który zawierał ostrzeżenie o możliwości zwiększonej progresji nowotworu, wzroście śmiertelności lub braku korzyści podczas stosowania produktu Vectibix u pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (KRAS i NRAS): w 2 eksonie (kodon 12 i 13), 3 eksonie (kodon 59 i 61) oraz 4 eksonie (kodon 117 i 146). Dodano również informację o możliwości wystąpienia immunogenności w monoterapii.
- EMA: Odnaleziono dwa dokumenty PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z 2014 roku, w których zwrócono uwagę na częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych z guzami litymi (na podstawie badań klinicznych) oraz na przypadki kardiotoksyczności odnośnie leczenia panitumumabem.

### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników analizy klinicznej, jest fakt, że w ramach przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, nie było również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem (ze względu na różną metodykę, populacje czy okresy obserwacji w odnalezionych badaniach). W ramach analizy przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań, z czego część z nich stanowiła badania obserwacyjne. Dodatkowo włączone do analiz badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (Degirmencioglu 2019 - 11 pacjentów, PLANET-TTD - 26 pacjentów, Dawoud 2014 - 22 pacjentów), co również obniża wiarygodność przedstawionych wyników.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- W przeglądzie systematycznym analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie uwzględniono kryterium wyłączenia pacjentów z mutacją BRAF V600E, które jest zawarte w proponowanym programie lekowym. Nieuwzględnienie tego kryterium jest jednak podejściem konserwatywnym, ponieważ włączenie pacjentów BRAF+ do analizy powoduje pogorszenie wyników skuteczności wnioskowanej technologii.
- Populacja w badaniach jest szersza niż populacja określona programem lekowym:
  - Jednym z kryteriów włączenia we wszystkich badaniach włączonych do analizy (oprócz badania CAPRI-GOIM) było od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG, natomiast w programie lekowym kwalifikowani się pacjenci z wynikiem 0 do 1 punktów w tej skali. Odsetek chorych ze stanem sprawności 2 w skali ECOG był jednak niewielki (nieprzekraczający 10%).
  - We włączonych do analizy badaniach nie istniało kryterium włączenia dotyczące nieresekcyjności przerzutów do wątroby, które określone jest w programie lekowym.

W badaniach uczestniczyli chorzy z nieresekcyjną chorobą przerzutową, a nie jedynie z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby. u kolejnych 48% przerzuty były zlokalizowane w wątrobie oraz innych narządach

- Część wyników z badania Köhne 2012 (Thaler 2012) oraz CRYSTAL (Lang 2013) odczytano z wykresów, w związku z czym istnieje niepewność co do precyzji odczytu.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej panitumumabu+FOLFIRI przeprowadzono względem cetyksymabu+FOLFIRI z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów w dożywotnim ([REDACTED]) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent, wyniki zbliżone do perspektywy NFZ).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, leczenie zdarzeń niepożądanych, diagnostyka i monitorowanie terapii oraz leczenie paliatywne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI w dożywotnim horyzoncie czasowym jest [REDACTED]

W ramach analizy wyznaczono cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego Vectibix, dla którego koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 zł. Oszacowana cena wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]



### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Przy szacowaniu kosztów leków uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań niektórych kosztów, ponieważ leki uwzględnione w analizie stosowane są również w innych wskazaniach niż leczenie raka jelita grubego.
- Należy podkreślić, że niektóre parametry analizy mają znaczący wpływ na wyniki oszacowań. Poza parametrami zidentyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości (

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii Vectibix nad terapiami opcjonalnymi zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu dla proponowanej interwencji zgodne z art. 13 ustawy o refundacji wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta, zbliżona do perspektywy NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w I roku i [redacted] osób w II roku finansowania. Wszystkie koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla terapii produktem leczniczym Vectibix wskazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku analizy. Z kolei w scenariuszu bez RSS, wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku i o [redacted] w drugim roku analizy.

Przeprowadzone analizy wrażliwości nie wpłynęły na kierunek wnioskowania w wariantcie uwzględniającym RSS i ceny na podstawie DGL. Największy wpływ na wynik analizy miało przyjęcie kosztów podania w schemacie CET+FOLFIRI [redacted]

[redacted] i w schemacie PAN+FOLFIRI [redacted]

[redacted] Przyjęcie udziałów w rynku na odpowiednio na poziomie [redacted] w wariantcie minimalnym i maksymalnym spowodowało [redacted] w wariantcie minimalnym i [redacted] w wariantcie maksymalnym.

### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W analizie wpływu na budżet (AWB) wykorzystano założenia przyjęte w analizie ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również zasadne w analizie wpływu na budżet.
- Ograniczeniem AWB jest oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych (Krajowy Rejestr Nowotworów) z uwzględnieniem odsetków pacjentów z przerzutami na podstawie zagranicznych rejestrów. Warto zwrócić uwagę, że według informacji dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce jest niższa w porównaniu do krajów europejskich. W związku z tym oparcie analizy na danych epidemiologicznych dotyczących innych niż Polska krajów (Czechy, Słowenia) jest niepewne. Wątpliwości budzi również określenie liczby pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii w pierwszej linii leczenia na podstawie publikacji

Krzemieniecki 2009. Dane epidemiologiczne w niej zawarte mogą nie być aktualne na dzień dzisiejszy, a błąd z tego wynikający jest trudny do oszacowania.

- Wątpliwości budzi założenie [redacted]. Zdaniem eksperta klinicznego, większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab w schemacie 14-dniowym. Warto zwrócić uwagę, że ten parametr znacząco wpływa na wynik analizy, a [redacted] wraz z przyjętym odsetkiem pacjentów stosujących cetuksymab co 7 dni.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Kryteria kwalifikacji programu lekowego dopuszczają włączenie pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO, podczas gdy do badań dotyczących stosowania panitumumabu przedstawionych w analizie klinicznej, włączano również pacjentów w gorszym stanie (0-2 wg klasyfikacji ECOG). Wg eksperta klinicznego kwalifikowanie chorych w stopniu sprawności 2 może znacząco obniżyć skuteczność leczenia i zwiększyć toksyczność. Również w ChPL Vectibix umieszczono informację, że u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG przed rozpoczęciem leczenia zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ u tych pacjentów nie został udokumentowany pozytywny wynik w tym zakresie. W związku z tym, ograniczenie programu lekowego do pacjentów w lepszym stanie sprawności wydaje się być klinicznie uzasadnione.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2018, 2019;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2015;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016;

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2011;
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 2018;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2011;
- American Cancer Society - ACS 2016
- Prescrire 2013
- Alberta Health Services - AHS 2018.

Wytyczne z 2011 roku wskazują na możliwość stosowania PAN w monoterapii (SIGN 2011) lub w ogóle nie wspominają o leczeniu tą substancją (NICE 2011, aktualizacja 2014). Francuska rekomendacja Prescrire 2013 nie zaleca łączenia panitumumabu ze schematami chemioterapeutycznymi FOLFOX lub FOLFIRI. Zgodnie z wytycznymi, takie połączenie nie wydłuża przeżycia, zwiększając jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Polskie wytyczne PTOK 2015 umożliwiają stosowanie panitumumabu z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Wytyczne z 2016 roku (ESMO, ACS) jako jedną z opcji terapeutycznych zalecają stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI, podkreślając rolę profilowania genetycznego KRAS, NRAS przed rozpoczęciem leczenia. Najnowsze wytyczne uzależniają dobór opcji terapeutycznej dodatkowo od obecności mutacji w genie BRAF i od umiejscowienia guza: SEOM 2018 i NCCN 2019 zalecają stosowanie PAN w przypadku guza umiejscowionego lewostronnie. Wytyczne AHS 2018 także uzależniają skuteczność leczenia od umiejscowienia guza pierwotnego (określnica dystalna lub proksymalna).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (NICE 2017) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, jedną pozytywną (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018), ale dotyczącą guzów umiejscowionych z lewej strony jelita grubego. Odnaleziono także informację ze stron Scottish Medicines Consortium 2015 i All Wales Medicines Strategy Group 2015) na których wskazano, że wydano negatywne rekomendacje, ze względu na brak złożenia stosownych wniosków przez producenta leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

- lek Vectibix 20mg/ml, 5 ml [redacted].
- lek Vectibix 20 mg/ml, 20 ml [redacted].

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.06.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4589.2018.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990646531; Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990646555. na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10: C18 – C20)”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10: C18 – C20)”
2. Raport nr OT.4331.39.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: «Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)»”. Data ukończenia: 3 października 2019 r.