



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 345/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, fiołka, 5 mg/ml, 51 fiołek po 20 ml, we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u pacjenta z mutacją V600 genu BRAF.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pismem z dnia 24.11.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Erbitux (cetuksymab), we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano, że pacjent otrzyma zgodę na terapię enkorafenibem (Braftovi) ze względu na koszty terapii nieprzekraczającą wartość 1/4 PKB”

Dotychczasowy przebieg leczenia:

- *Od 06.03.2019 do 02.10.2019 stosowano chemioterapię paliatywną I rzutu FOLFIRI3 DOULLARD. Po 15 kursie FOLFIRI stwierdzono PD zmian wtórnych.*
- *29.10.2019 – paliatywna resekcja odbytnicy m Hartmann*
- *11.12.2019 – 24.06.2020.- leczenie paliatywne II rzutu wg programu: Bewacyzumab + FOLFOX 44. Po 12 kursie – PD zmian wtórnych*
- *08.07.2020 – 08.09.2020 – leczenie paliatywne III rzutu wg programu: Triflurydyna z Tipiracylem. Po 2 kursie PD zmian wtórnych*



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono jedno randomizowane, kontrolowane, otwarte, badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019/ chpl Braftovi) oceniające zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. W grupie kontrolnej podawano irynotekan z cetuksymabem lub irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77], $p < 0.0001$).

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem wykazał istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9 mc. vs 5,4 mc). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 48% (HR=0,52, [95%CI:0.39, 0.70], $p < 0.001$).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze (> 25%) działania niepożądane w schemacie dwulekowym zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych schematem trójlekowym były zdarzenia związane z przewodem pokarmowym i skórą, w tym biegunka (62% stopnia 1-5; 10% stopnia ≥ 3), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia ≥ 3), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia ≥ 3) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia ≥ 3). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym dla produktu leczniczego Braftovi, enkorafenib, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ████████ PLN brutto i jest on niższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi ████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) wynosi: ████████ PLN brutto.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK 2020) oraz informacje wskazane w zleceniu MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem oraz regorafenib.

Uwaga Rady

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu co analizowane, „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne: SRP 59/2020, RPA 59/2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.159.2020 „Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: Rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20)”, data ukończenia: 16.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Europe B.V.