



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Erbitux  
(cetuximab)  
we wskazaniu:  
Rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany  
wtórne w płucach i wątrobie (ICD-10: C20)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.159.2020

Data ukończenia: 16.12.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>20</b>
5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej.....	22
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28
9.2. Kryteria włączenia do programu lekowego B.4.....	29

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.11.2020 r., znak PLD.4350.3256.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły:

„pacjent otrzyma zgodę na terapię enkorafenibem (Braftovi) ze względu na koszty terapii nieprzekraczającą wartość ¼ PKB”

### Przebieg leczenia:

„Od 06.03.2019 do 02.10.2019 stosowano chemioterapię paliatywną I rzutu FOLFIRI<sup>1</sup> 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 4<sup>2</sup>. 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.”

### Opinia konsultanta:

dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

### Opinia: wniosek zasadny

Uzasadnienie wniosku: „W świetle obecnej wiedzy medycznej, uwzględniając stan kliniczny Pacjentki oraz przebytą dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Cetuximab jest najbardziej optymalne.”

## Problem zdrowotny

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 błaskę właściwą błony śluzowej).

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania 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.

Do badania włączono 665 pacjentów randomizowanych do grupy (1:1:1) otrzymującej enkorafenib doustnie w dawce 300 mg na dobę w skojarzeniu z cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=220) lub enkorafenib doustnie w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem doustnie w dawce 45 mg dwa razy dziennie i cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=224) lub grupy kontrolnej (irynotekan z cetuksymabem lub irynotekanem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

<sup>1</sup> FOLFIRI - schemat chemioterapii: fluorouracyl, folinian wapniowy, iryotekan;

<sup>2</sup> FOLFOX 4 - schemat chemioterapii: oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia

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 dawce 300 mg 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],  $p < 0.0001$ ).

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

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym dla produktu leczniczego Braftovi, enkorafenib (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy jednak podkreślić, zidentyfikowane rozbieżności pomiędzy populacją z badania ARRAY 818-302 a opisem pacjenta załączonym we wniosku o RDTL oraz różnice w zastosowanych dawkach cetuximabu.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójlekowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) przedstawiono na podstawie badania ARRAY-818-302 (Kopetz 2019).

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],  $p < 0.001$ ).

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  $\geq 3$ ), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia  $\geq 3$ ), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia  $\geq 3$ ) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia  $\geq 3$ ). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia z badania CORRECT i CONCUR przedstawiono na podstawie chpl Stivarga.

W badaniu CORRECT dodanie regorafenibu do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494;  $p < 0,000001$ ).

W drugim badaniu CONCUR dodanie regorafenibu do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,311;  $p < 0,000001$ ), mediana PFS wynosiła 3,2 miesiąca dla produktu leczniczego Stivarga w porównaniu z 1,7 miesiąca dla placebo.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ( $\geq 30\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości

spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

#### **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. Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat trójlekowy – enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem oraz regorafenib. Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym wynosi: ██████ PLN brutto, natomiast koszt 3 miesięcznego leczenia regorafenibem wynosi: ██████ PLN brutto.

#### **Wpływu 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. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

#### **Uwagi dodatkowe**

-

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.11.2020 r., znak PLD.4350.3256.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły:

**„pacjent otrzyma zgodę na terapię enkorafenibem (Braftovi) ze względu na koszty terapii nieprzekraczającą wartość ¼ PKB”**

### Przebieg leczenia:

„Od 06.03.2019 do 02.10.2019 stosowano chemioterapię paliatywną I rzutu FOLFIRI<sup>3</sup> 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 4<sup>4</sup>. 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.”

### Opinia konsultanta:

dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

### Opinia: **wniosek zasadny**

Uzasadnienie wniosku: „W świetle obecnej wiedzy medycznej, uwzględniając stan kliniczny Pacjentki oraz przebytą dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Cetuximab jest najbardziej optymalne.”

Aktualnie w Agencji trwa ocena produktu leczniczego Erbitux, (cetuksymab) w zbliżonym wskazaniu co analizowane: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18) w ramach RDTL [AOTMiT BIP 302/2020].

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.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu co analizowane, „Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak jelita grubego (C18-C20) - Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leku Erbitux w schemacie dawkowania innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego”. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne: ORP 399/2017.

W 2014 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 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014.

Dodatkowo w latach 2018 i 2013 niniejszy produkt leczniczy był oceniany w Agencji we wskazaniach niezwiązanych z przedmiotowym zleceniem (leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi).

<sup>3</sup> FOLFIRI - schemat chemioterapii: fluorouracyl, folinian wapniowy, iryotekan;

<sup>4</sup> FOLFOX 4 - schemat chemioterapii: oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia



## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), 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**

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).

[OT.422.94.2020]

### Epidemiologia

Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5700 osób (ponad 3400 mężczyzn i ponad 2200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3100 zgonów (ok. 1800 mężczyzn i prawie 1300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8 u mężczyzn i 5,6/105/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7. [PTOK 2015]

Poniżej zestawiono liczbę zachorowań (w zależności od płci) oraz zgonów na raka odbytnicy (C20) w Polsce w latach 2015-2017 według danych KRN.

Tabela 1. Liczba zachorowań oraz zgonów na raka odbytnicy (C20) w Polsce wg KRN

Rozpoznanie	Płeć	2015		2016		2017	
		Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
C20	K	2245	1374	2239	1354	2198	1377
	M	3571	2144	3584	2089	3419	2161

Źródło: OT.422.94.2020

### Rokowanie

Rokowanie w raku odbytnicy, w zależności od stopnia zaawansowania na podstawie amerykańskiego rejestru SEER, przedstawiono w tabeli 33. W badaniu EURO CARE-4 wykazano, że w Polsce odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w całej grupie chorych 39% — średnia w krajach europejskich to 53%.

Odsetek 5-letniego przeżycia dla IV stadium raka odbytnicy według SEER wynosi 6,0%.

[PTOK 2015]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia. Z opinii eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego – wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

[OT.422.94.2020 - zlecenie [182/2020](#)]

Odsetek 5-letnich przeżyć w IV stadium raka odbytnicy wynosi 6% [PTOK 2015].

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Erbitux]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, fiołka, 5 mg/ml, 51 fiołek po 20 ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p><b>rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem</b></p> <p>Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły:  <b>„pacjent otrzyma zgodę na terapię enkorafenibem (Braftovi) ze względu na koszty terapii nieprzekraczającą wartość ¼ PKB”</b></p> <p><u>Przebieg leczenia:</u>          „Od 06.03.2019 do 02.10.2019 stosowano chemioterapię paliatywną I rzutu FOLFIRI<sup>5</sup> 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 4<sup>6</sup>. 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.”</p>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,</li> <li>• w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,</li> <li>• w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.</li> </ul> <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,</li> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie*</b>	Dawka nasycająca: 700 mg, kolejne dawki 400 mg
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

\*Zgodnie z zapisami ChPL Erbitux, cetuximab we wszystkich wskazaniach podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m<sup>2</sup> pc. Zakładając, że dawki podane we wniosku RDLT, zostały już przemnożone przez powierzchnię ciała pacjenta, należy stwierdzić, że nie uzyskamy wpisanych we wniosku dawek (dawka nasycająca: 700 mg, kolejne dawki 400 mg) wykorzystując do obliczeń zalecane w chpl dawkowanie i stałą wartość powierzchni ciała pacjenta.

Wnioskowane wskazanie wykracza poza wskazanie zarejestrowane dla leku Erbitux. Należy jednak zauważyć, że wnioskowany lek ma być stosowany w skojarzeniu z produktem Braftovi (enkorafenib). Zgodnie z ChPL Braftovi jest wskazany:

- w skojarzeniu z binimetynibem do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600
- **w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.**

Mając na uwadze powyższe, wnioskowane wskazanie wydaje się być zgodne z rejestracją enkorafenibu. W materiałach załączonych do wniosku nie przedstawiono informacji na temat obecności u pacjenta mutacji BRAF V600E.

Należy podkreślić rozbieżności pomiędzy populacją kwalifikowaną do badania rejestracyjnego ARRAY 818-302 a historią leczenia pacjenta z wniosku o RDLT. Do badania ARRAY 818-302 byli kwalifikowani pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Odsetek pacjentów, który otrzymywał wcześniej jedną i dwie terapie wynosił

<sup>5</sup> FOLFIRI - schemat chemioterapii: fluorouracyl, folinian wapniowy, iryotekan;

<sup>6</sup> FOLFOX 4 - schemat chemioterapii: oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia

odpowiednio 66% i 34%. Natomiast wniosek RDTL dotyczy pacjenta, który ma otrzymać enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w ramach 4 rzutu.

Dodatkowo istnieje różnica w dawce cetuximabu pomiędzy dawkowaniem opisanym w badaniu ARRAY 818-302 a dawkowaniem wynikającym z wniosku o RDTL.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20), wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)*	rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20)	populacja pediatryczna
Interwencja (I)	cetuximab (Erbix) w skojarzeniu z enkorafenibem (Braftovi) cetuximab w dawce nasycającej: 700 mg, kolejne dawki 400 mg;	-
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, prospektywne badania obserwacyjne,	-
Inne	publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim	publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

\*w strategii wyszukiwania populację pacjentów z rakiem odbytnicy zawężono do pacjentów z przerzutami do wątroby – rozdział 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji;

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia: randomizowane, kontrolowane, otwarte, badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019) oceniające zastosowanie między innymi enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem 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.

### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno randomizowane, kontrolowane, otwarte, badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019) 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.

Włączono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E (*left side of the colon, including rectum 38% i right side of the colon 50%, both left and right side of the colon or unknown location 12%* w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem).

Włączani pacjenci byli kwalifikowani do leczenia cetuksymabem zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu mutacji genów z rodziny RAS. Wcześniejsze stosowanie inhibitorów RAF, inhibitorów MEK lub inhibitorów EGFR było niedozwolone.

Do badania włączono 665 pacjentów randomizowanych do grupy (1:1:1) otrzymującej enkorafenib doustnie w dawce 300 mg na dobę w skojarzeniu z cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=220) lub enkorafenib doustnie w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem doustnie w dawce 45 mg dwa razy dziennie i cetuksymabem podawany zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=224) lub grupy kontrolnej (irynotekan z cetuksymabem lub irynotekanem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

W grupie pacjentów otrzymujących enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (zakres 30–91), 52% stanowili mężczyźni. U 51% pacjentów wyjściowy stan ogólny w skali ECOG wynosił 0, natomiast u 47% stan ogólny wynosił 1. Odsetek pacjentów, który otrzymywał wcześniej jedną i dwie terapie wynosił odpowiednio 66% i 34%. 47% pacjentów miało co najmniej 3 narządy z zajęciem guza na początku badania, przerzuty do wątroby obecne były u 61%.

Mediana czasu ekspozycji wyniosła 21 tygodni u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i 7 tygodni u pacjentów leczonych irynotekanem/cetuksymabem lub FOLFIRI/cetuksymabem (grupa kontrolna). U pacjentów leczonych połączeniem enkorafenibu i cetuksymabu mediana intensywności względnej dawki (median relative dose intensity, RDI) wynosiła 98% dla enkorafenibu i 93% dla cetuksymabu.

Powyższa charakterystyka pacjentów została opisana na podstawie publikacji Kopetz 2019 ze względu na większą ilość informacji w porównaniu do opisu zamieszczonego w chpl Braftovi.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) z badania ARRAY-818-302 przedstawiono w publikacji Kopetz 2019 i chpl Braftovi, z datą graniczną dla wstępnej analizy danych 11 lutego 2019, dodatkowo w chpl Braftovi przedstawiono wyniki dla zaktualizowanej analizy z datą graniczną 15 sierpnia 2019. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla dat granicznych 11 lutego 2019 i 15 sierpnia 2019 na podstawie chpl Braftovi.

#### Wyniki skuteczności klinicznej dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem)

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). Szczegółowe wyniki w zakresie skuteczności w ocenie niezależnej komisji (BIRC) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wyniki z badanie ARRAY-818-302 w zakresie skuteczności klinicznej**

	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem	Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem (grupa kontrolna)
<b>Przeżycie całkowite (OS) – data graniczna 11 lutego 2019 r.</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	220	221
Liczba zdarzeń (%)	93 (42.3)	114 (51.6)
Mediana, miesiące (95% CI)	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) <sup>b,c</sup> (vs kontrola) wartość p <sup>b,c</sup>	0.60 (0.41-0.88) 0.0002	
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
<b>odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) - według BIRC – data graniczna 11 lutego 2019 r.</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	113	107
ORR, n %(95% CI) <sup>f</sup>	23 20.4(13.4, 29.0)	2 1.9(0.2, 6.6)
wartość p <sup>b,d,g</sup>	<0.0001	
CR, n (%)	6 (5.3)	0
PR, n (%)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n (%)	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n %(95% CI) <sup>f</sup>	84 74.3(65.3, 82.1)	33 30.8(22.3, 40.5)
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS) - według BIRC – data graniczna 11 lutego 2019 r.</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	220	221
Liczba zdarzeń (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
Mediana, miesiące (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (95% CI) <sup>b,c</sup> wartość p <sup>b,d</sup>	0.40 (0.30, 0.55); < 0.0001	
<b>Przeżycie całkowite (OS) – data graniczna 15 sierpnia 2019</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	220	221

Liczba zdarzeń (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Mediana, miesiące (95% CI)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI) <sup>b</sup> (vs kontrola) wartość p <sup>b,d,h</sup>	0.61 (0.48, 0.77); < 0.0001	
Mediana czasu obserwacji, miesiąc (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
<b>odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) - według BIRC – data graniczna 15 sierpnia 2019</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	220	221
ORR, n %(95% CI) <sup>f</sup>	43 19.5(14.5, 25.4)	4 1.8(0.5, 4.6)
wartość p <sup>b,d,g,h</sup>	<0.0001	
odpowiedź całkowita CR, n (%)	7 (3.2)	0
częściowa odpowiedź PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
stabilizacja choroby SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n %(95% CI) <sup>f</sup>	167 75.9(69.7, 81.4)	69 31.2(25.2, 37.8)
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS) - według BIRC – data graniczna 15 sierpnia 2019</b>		
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	220	221
Liczba zdarzeń (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI) <sup>b</sup> wartość p <sup>b,d,h</sup>	0.44 (0.35, 0.55); < 0.0001	

Ocena według BIRC – ocena przez niezależną komisję nieznającą przydziału do grup terapeutycznych (ang. blinded independent review committee, BIRC);  
DCR: odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD dotyczy tylko pacjentów bez docelowej zmiany nowotworowej, u których nie wystąpiła CR ani PD);

a Randomizowana faza 3, pełna analizowana grupa;

b Stratyfikowane (podczas randomizacji) według stanu sprawności w skali ECOG PS, źródła cetuksymabu, wcześniejszego zastosowania irynotekanu;

c Powtórnie oszacowany CI z użyciem wartości granicznych O'Brien-Fleming funkcji Lan-DeMets, zgodnych z zaobserwowanym udziałem oczekiwanej liczby zdarzeń w analizie wstępnej (interim);

d Jednostronna;

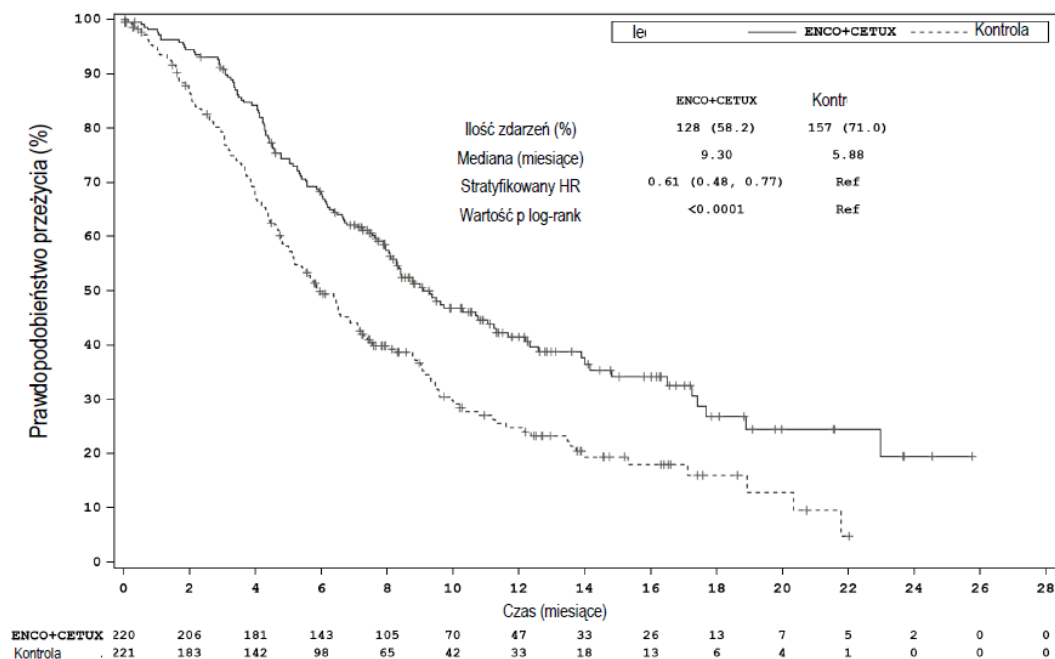
e Wśród pierwszych 331 zrandomizowanych pacjentów;

f Metoda Cloppera-Pearsona;

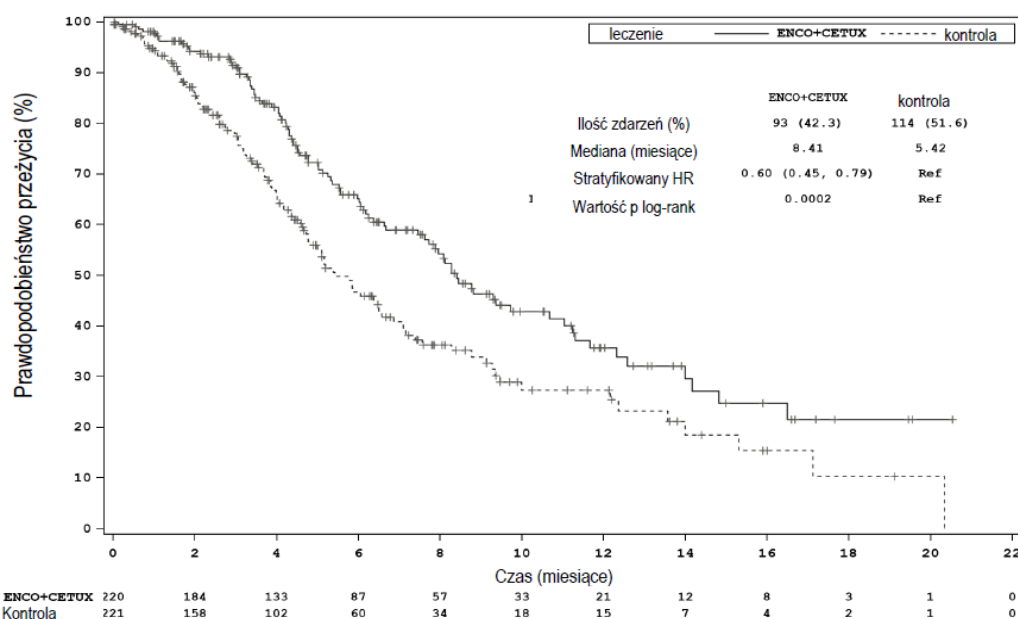
g Test Cochran Mantel-Haenszel;

h Nominalna wartość p;

W badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg 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). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplan-Meiera dla OS.



Rysunek 1. Badanie ARRAY 818-302: Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite OS (data graniczna 15 sierpnia 2019)



Rysunek 2. Badanie ARRAY 818-302: Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite OS (data graniczna 11 lutego 2019)

Zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (mediana PFS: 4,3 mc. vs 1,5 mc), w badaniu wykazano 56% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu i progresji (HR=0,44, [95%CI: 0,35; 0,55],  $p < 0.0001$ ).

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (19,5% vs 1,8%).

**Wyniki bezpieczeństwa dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej** (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem)

Opis najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC przedstawiono w rozdziale „3.2 Dodatkowe informacje”.



## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w przerzutowym raku jelita grubego

Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowanym zgodnie z ChPL) oceniono u 216 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E na podstawie badania III fazy ARRAY-818-302. Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9 %.

#### Opis wybranych działań niepożądanych w przerzutowym raku jelita grubego

##### *Złośliwe nowotwory skóry*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem obserwowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego u 1,4% (3/216) pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosił 0,5, 0,6 i 3,6 miesiąca dla tych 3 pacjentów.

##### *Nowe pierwotne ognisko czerniaka*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem nowe pierwotne ogniska czerniaka wystąpiły u 1,9% pacjentów (4/216) i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 2. u 0,9% (2/216) pacjentów, stopnia 3. u 0,9% (2 / 216) pacjentów.

##### *Krwotok*

Zdarzenia krwotoczne obserwowano u 21,3% (46/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem; 1,4% (3/216) pacjentów miało zdarzenia stopnia 3-4, zgłoszono 1 przypadek zakończony zgonem. U 1,9% (4/216) pacjentów konieczne było przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,5%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwawienie z nosa u 6,9% (15/216) pacjentów, obecność świeżej krwi w kale u 2,8% (6/216), krwotoki z odbytnicy u 2,8% (6/216) pacjentów i krwimocz u 2,8% (6/259) pacjentów.

##### *Zapalenie trzustki*

W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zapalenie trzustki stopnia 3. ze zwiększoną aktywnością lipazy i amylazy zgłoszono u 1 pacjenta (0,5%) i doprowadziło do przerwania dawkowania.

##### *Reakcje skórne*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wysypka wystąpiła u 30,6% (66/216) pacjentów. Większość zdarzeń miało łagodne nasilenie, u 0,5% (1/216) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. Wysypka doprowadziła do przerwania dawkowania u 0,5% (1/216) pacjentów.

##### *Zespół dłoniowo-podeszwy (PPES)*

W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem PPES zgłoszono u 5,1% (11/216) pacjentów. Większość działań niepożądanych PPES miała stopień 1. u 3,7% (8/216). Zdarzenia stopnia 2. zgłoszono u 0,9% (2/216) pacjentów, a zdarzenia stopnia 3. u 0,5% (1/216) pacjentów. Nie było potrzeby przerywania dawkowania, modyfikacji dawki ani przerywania leczenia.

##### *Trądzikopodobne zapalenie skóry*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem trądzikopodobne zapalenie skóry wystąpiło u 33,3% (72/216) pacjentów i było w większości stopnia 1. (25,5% (55/216) pacjentów) lub 2. (6,9% (15/216) pacjentów). Zmniejszenie dawki lub przerwanie dawkowania zgłoszono u 2,3% (5/216) pacjentów. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia. Trądzikopodobne zapalenie skóry było na ogół przemijające.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi odnotowano u 2,8% (6/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem. Wszystkie zdarzenia były łagodne, z wyjątkiem jednego zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia niewydolności nerek miały stopień 3. lub 4. i zgłoszono je jako ostre uszkodzenie nerek u 1,9% (4/216) pacjentów oraz niewydolność nerek u 0,5% (1/216) pacjentów.

#### *Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby*

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wynosiła 8,8% (19/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem biegunkę obserwowano u 38,4% (83/216) pacjentów, stopnia 3. u 2,8% (6/216) pacjentów. Biegunka doprowadziła do przerwania leczenia u 0,5% (1/216) pacjentów oraz do przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 3,7% (8/216) pacjentów.

Ból brzucha zgłaszano u 36,6% (79/216) pacjentów i był on stopnia 3. u 5,1% (11/216) pacjentów. Nudności wystąpiły u 38,0% (82/216) pacjentów, stopień 3. zaobserwowano u 0,5% (1/216) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 27,3% (59/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów. Zaparcia wystąpiły u 18,1% (39/216) pacjentów i miały stopień 1. lub 2. Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią.

#### *Ból głowy*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem ból głowy wystąpił u 20,4% (44/216) pacjentów i był stopnia 1. lub 2.

#### *Zmęczenie*

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zmęczenie zgłaszano u 56,9% (123/216) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7,9% (17/216) pacjentów.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL Braftovi (enkorafenib), lek jest wskazany w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy jednak podkreślić, zidentyfikowane rozbieżności pomiędzy populacją z badania ARRAY 818-302 a opisem pacjenta załączonym we wniosku o RDTL oraz różnice w zastosowanych dawkach cetuximabu.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 04.12.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* [https://ptok.pl/dla\\_lekarzy/aktualne\\_zalecenia\\_i\\_standardy](https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy)
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO)* <https://www.esmo.org/guidelines>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2015/2020</b> (Polska)</p>	<p><b>Rak odbytnicy:</b> Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy. Istnieją trzy grupy chorych: z przerzutami resekcyjnymi, z przerzutami potencjalnie resekcyjnymi po chemioterapii i z przerzutami nieresekcyjnymi. U chorych kwalifikujących się do resekcji postępowaniem jest zastosowanie radioterapii RTH lub chemioradioterapii CRTH jako leczenia przedoperacyjnego. W przypadku chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, postępowaniem jest samodzielna radykalna RTH lub CRTH.</p> <p>Jeśli wznowa raka odbytnicy jest miejscowa, a chory nie był wcześniej napromieniany, przed ratunkowym zabiegiem operacyjnym należy zastosować CRTH lub RTH. W przypadku wcześniejszej RTH lub CRTH także można rozważyć zastosowanie 6 tygodni przed kolejną operacją napromieniania dawką 30,6 Gy we frakcjach po 1,8 Gy — samodzielnego lub skojarzonego z CTH — ryzyko wystąpienia powikłań jest jednak duże. Jeśli to niemożliwe, przed zabiegiem ratunkowym należy rozważyć zastosowanie CTH, zwłaszcza zawierającej oksaliplatynę.</p> <p>Nawrót uogólniony leczy się według zasad opisanych w podrozdziałach <i>Rak okrężnicy</i> i <i>Wtórne nowotwory wątroby</i>.</p> <p><b>Rak okrężnicy:</b> Leczenie paliatywne – druga i kolejna linia: Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A).</p> <p>Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót).</p> <p>Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie (różnice w medianach w przybliżeniu 1,5–2,0 miesiące) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, afl bercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) (I, A).</p> <p>Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B).</p> <p>W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anti-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (różnica w medianach 2 miesiące w badaniu oceniającym panitumumab dołączony do FOLFIRI i 1,4 miesiąca w badaniu oceniającym cetuksymab dołączony do irynotekanu) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio o 25 i 12 pkt procentowych) (I, C).</p> <p>W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną wykazano w badaniu III fazy EPIC, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I, A).</p> <p>W badaniu III fazy ASPECCT udowodniono, że panitumumab jest nie gorszy od cetuksymabu i zachowuje 82–130% wpływu cetuksymabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wykazanego w badaniu EPIC (I, A).</p> <p>U chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach &lt; 2 miesiące) (I, A).</p> <p>W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności m krosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA wykazano, że immunoterapia pembrolizumabem lub niwolumabem, a także niwolumabem z ipilimumabem umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% (III, A)</p> <p>W badaniu III fazy przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i cetuksymabu, a także <b>terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem</b> wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnice w medianach odpowiednio 3,6 miesiąca i 3,0 miesiące) w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanaliz dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</i></p> <p><i>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</i></p> <p><i>III. Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</i></p> <p><i>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</i></p> <p><i>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p><b>ESMO 2016/2017</b> (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne opublikowane przed europejską rejestracją wskazania dla leku Braftovi (enkorafenib), umożliwiającego stosowanie go w połączeniu z cetuksymabem w przerzutowym raku jelita grubego – rejestracja Braftovi w omawianym wskazaniu nastąpiła w 2020 r..</b></p> <p><u>Zaawansowany/przerzutowy rak odbytnicy</u></p> <p>Postępowanie w raku odbytnicy z przerzutami zostało zawarte w wytycznych ESMO dotyczących przerzutowego raka jelita grubego.</p> <p><u>Rak jelita grubego z przerzutami</u></p> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z RAS typu dzikiego i BRAF typu dzikiego nieleczonych wcześniej anty-EGFR należy rozważyć terapię <b>cetuksymabem</b> lub panitumumabem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cetuksymab i panitumumab są równie aktywne jako leki w monoterapii [I,A]</li> <li>○ Połączenie cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywne niż sam cetuksymab u pacjentów opornych na irynotekan [II, B]</li> <li>○ Nie ma jednoznacznych dowodów na zastosowanie alternatywnego przeciwciała EGFR, jeśli pacjent jest oporny na jedno z anty EGFR [I, C].</li> </ul> </li> <li>• Regorafenib jest zalecany u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z anty EGFR [I, B] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regorafenib wykazał przewagę nad placebo pod względem OS, chociaż istnieją obawy dotyczące toksyczności u pacjentów w słabym stanie</li> </ul> </li> <li>• Triflurydyna / typiracyl to nowa opcja dla pacjentów leczonych wstępnie fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dzikiego z przeciwciałami EGFR [I, B]</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; RTH/RT – radioterapia; CRTH – chemioradioterapia; ChT – chemioterapia; FOLFOX - schemat chemioterapii: oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; FOLFIRI - schemat chemioterapii: fluorouracyl, folinian wapniowy, irynotekan; XELOX – schemat: kepacytabina i oksaliplatyna

Rekomendacje kliniczne polskie PTOK oraz europejskie ESMO nie precyzują leczenia dla IV rzutu. Polskie wytyczne PTOK 2015 oraz europejskie ESMO 2017 dotyczące leczenia raka odbytnicy, w przypadku postaci uogólnionej odwołują się do postępowania tak jak w raku okrężnicy (PTOK) lub w przerzutowym raku jelita grubego (ESMO), stąd przedstawienie też takich wytycznych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, wnioskowany lek ma być stosowany w skojarzeniu z enkorafenibem (lek Braftovi). Według ChPL, produkt Braftovi wskazany jest w przypadku obecności mutacji BRAF V600E. Biorąc pod uwagę powyższe, na potrzeby niniejszego opracowania założono, że u pacjenta występuje w/w mutacja.

Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi PTOK 2020, w przypadku chorych uprzednio leczonych systemowo i z mutacją BRAF V600, oprócz wnioskowanej terapii dwulekowej enkorafenibem z cetuksymabem, opcją może być terapia trójlekowa: enkorafenib, binimetynib i cetuksymab. Dodatkowo spośród opcji nie zastosowanych u pacjenta, wytyczne ESMO i PTOK wskazują na możliwość zastosowania regorafenibu. W związku z tym, wskazany **schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem** oraz **regorafenib** może stanowić technologię opcjonalną dla wnioskowanej terapii.

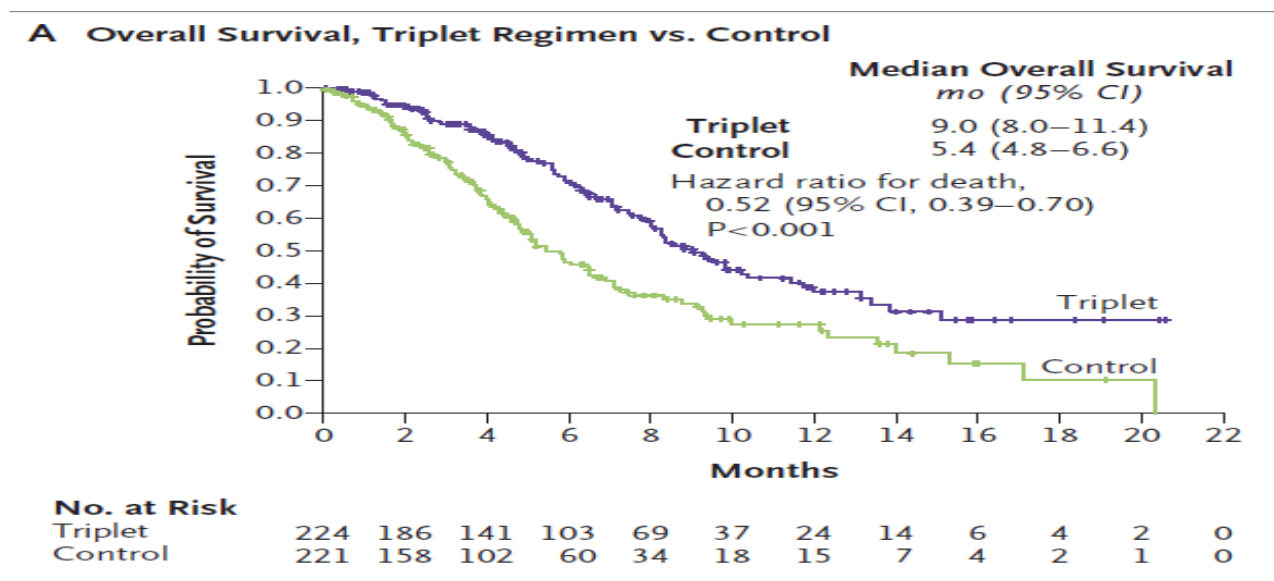
## 5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

### Schemat trójlekowy (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem)

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójlekowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) z badania ARRAY-818-302 przedstawiono na podstawie publikacji Kopetz 2019 z datą graniczną dla wstępnej analizy danych 11 lutego 2019.

**Wyniki skuteczności klinicznej dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej** (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem)

W badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC 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],  $p < 0.001$ ). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS.



Rysunek 3. Badanie ARRAY 818-302: Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite OS (data graniczna 11 lutego 2019)

Zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (mediana PFS: 4,3 mc. vs 1,5 mc), w badaniu wykazano 56% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu i progresji (HR=0,38, [95%CI: 0,29, 0,49],  $p < 0.001$ ).

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (26% vs 2%).

Zgodnie z informacją autorów publikacji Kopetz 2019, badanie ARRAY 818-302 nie było zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania grupy leczonej schematem dwu i trójlekowym (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem vs enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem). Analiza przeżycia całkowitego,

w której porównywano schemat trójlekowy ze schematem dwulekowym, wykazała niższe ryzyko zgonu, w grupie leczonej schematem trójlekowym (HR=0,79; 95% CI, 0,59 do 1,06).

**Wyniki dla bezpieczeństwa dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej** (irynotekan w skojarzeniu cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem)

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  $\geq 3$ ), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia  $\geq 3$ ), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia  $\geq 3$ ) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia  $\geq 3$ ). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obserwowano u 58% pacjentów otrzymujących schemat trójlekowy, u 50% w grupie otrzymujących schemat dwulekowy i 61% w grupie kontrolnej. Przerwanie terapii głównie z powodu zdarzenia niepożądanego obserwowano u 7% pacjentów w grupie terapii trójlekowej, u 8% w grupie terapii dwulekowej i 11% w grupie kontrolnej. Śmiertelne zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 4%, 3% i 4% pacjentów w grupie trójlekowej, dwulekowej i kontrolnej. Badacze określili trzy zgony jako związane z leczeniem: jeden zgon (w grupie terapii trójlekowej) był spowodowany perforacją okrężnicy, jeden (w grupie kontrolnej) z powodu anafilaksji, i jeden (w grupie kontrolnej) związany z niewydolnością oddechową.

### Regorafenib

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia z badania CORRECT i CONCUR przedstawiono na podstawie chpl Stivarga.

Oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Stivarga w międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CORRECT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). Drugorzędownymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective tumour response rate, ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR).

Randomizowano w sumie 760 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu (4 tabletki produktu leczniczego Stivarga, z których każda zawierała 40 mg regorafenibu) doustnie raz na dobę (N=505) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care, BSC), a druga grupa placebo (N=255) oraz BSC; czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie, po których następował 1 tydzień bez leczenia. Średnia dobową dawką otrzymanego regorafenibu wynosiła 147 mg.

Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania. Zaplanowaną wcześniej analizę okresową dotyczącą skuteczności przeprowadzono po wystąpieniu 432 zgonów. Badanie odślepiono po tym jak wymieniona planowana analiza okresowa dotycząca OS przekroczyła predefiniowaną granicę skuteczności.

Spośród 760 zrandomizowanych pacjentów, u których mediana wieku wynosiła 61 lat, 61% stanowili mężczyźni, 78% należało do rasy kaukaskiej, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. performance status, PS) 0 lub 1 wg ECOG. PS  $\geq 2$  był zgłaszany podczas leczenia produktem leczniczym Stivarga u 11,4% pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia i dawki dobowej, jak również wskaźnik modyfikacji dawki i zmniejszenia dawki były podobne do tych obserwowanych u pacjentów ze zgłoszonym PS  $\geq 2$  otrzymujących placebo (8,3%). Większość pacjentów z PS  $\geq 2$  przerwała leczenie z powodu progresji choroby. Punktem wyjściowym choroby była okrężnica (65%), odbytnica (29%) lub oba te narządy (6%). Mutację genu KRAS w chwili włączenia do badania stwierdzono u 57% pacjentów.

Większość pacjentów (52%) otrzymała uprzednio 3 lub mniej linii leczenia z powodu choroby przerzutowej. Leczenie to obejmowało chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, leczenie anty-VEGF, a u pacjentów bez mutacji genu KRAS także leczenie anty-EGFR.

Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy wartości p 0,005178 ze stratyfikowanego testu log-rank, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,774 (95% CI 0,636, 0,942), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy

Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494;  $p < 0,000001$ ). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wynosił odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,188432$ , jednostronna). DCR (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%,  $p < 0,000001$ , jednostronna).

W drugim, międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CONCUR) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga u 204 uprzednio leczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego (> 90% z Azji Wschodniej) z przerzutowym rakiem jelita grubego u których doszło do progresji choroby po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie. Tylko 59,5% pacjentów włączonych do badania CONCUR uprzednio otrzymywało leki anty-VEGF lub anty-EGFR. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,550 ( $p = 0,000159$  stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca (95% CI 0,395; 0,765). PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,311;  $p < 0,000001$ ) mediana PFS wynosiła 3,2 miesiąca dla produktu leczniczego Stivarga w porównaniu z 1,7 miesiąca dla placebo. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga plus BSC w badaniu CONCUR był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CORRECT.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ( $\geq 30\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.



## 6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Zgodnie z wnioskiem podczas 3 miesięcznej terapii cetuximabem zostanie zużyte 51 fiolek po 20 ml. Dawkowanie produktu Braftovi (encorafenibum) i Mektovi (binimetinib) stosowanych w schemacie dwu i trójlekowym przyjęto na podstawie badania ARRAY-818-302, natomiast dawkowanie regorafenibu ustalono na podstawie chpl Stivarga.

**Tabela 6. Ceny i koszty schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem), trójlekowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) i regorafenibu**

	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
Erbix (cetuximab), 5 mg/ml (1 fiol. po 20 ml)	wniosek dołączony do zlecenia MZ	626,23 <sup>B</sup>	██████████ (netto) ██████████ (brutto) <sup>B</sup>
	Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	765,72 <sup>B</sup>	41 004,51 (brutto) <sup>B</sup>
Braftovi (encorafenibum), kaps. 42 tabl. twarde, 75 mg	Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	6 906,06 <sup>B</sup>	60 058,06 (brutto) <sup>B</sup>
Mektovi (binimetinib), 84 tabl. powł., 15 mg	Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.	12 273,43 <sup>B</sup>	80 051,26 (brutto) <sup>B</sup>
Stivarga (regorafen b)	Cena bez RSS na podstawie opracowania OT.422.94.2020	██████████ <sup>B</sup>	██████████ (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat trójlekowy – enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem oraz regorafenib. Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym wynosi: ██████████ PLN brutto, natomiast koszt 3 miesięcznego leczenia regorafenibem wynosi: ██████████ PLN brutto.

## **7. 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Kopetz 2019	S. Kopetz, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1632-43.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Van Cutsem et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> 27: 1386–1422, 2016.
ESMO 2017	Glynne Jones et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.
PTOK 2015	Potemski P. i in. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015 [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.
PTOK 2020	Potemski P. i in. Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA</i> 2020, tom 6, nr 4
Pozostałe publikacje	
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (data dostępu 01.12.2020)
ChPL Braftovi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi (data dostępu 01.12.2020)
ChPL Lonsurf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf (data dostępu 01.12.2020)
ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga (data dostępu 01.12.2020)
RPA 14/2019	Rekomendacja nr 14/2019 z dnia 14 marca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD:10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)” (nr w BIP 223/2019) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc</a>
OT.422.94.2020	Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc</a>
SRP 59/2020, RPA 59/2020	Erbitux we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc</a>
ORP 399/2017	Opinia Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków: Erbitux, (...), dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji, w programie lekowym "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", jako dodatkowy schemat dawkowania: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5243-173-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5243-173-2017-zlc</a>
SRP 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014	Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, EAN 5909990035922; Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, EAN 5909990035946; leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20). Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2543-069-2014-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2543-069-2014-zlc</a>

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.12.2020)

Search number	Query	Sort By	Results
33	((Liver*[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh])) AND (((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Intestine, Large"[Mesh]) OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract]))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))) AND (((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract]) OR (c225[Title/Abstract]) OR ("Cetuximab"[Mesh]))		354
32	(Liver*[Title/Abstract] OR ("Liver"[Mesh]))		992,048
31	Liver*[Title/Abstract]		853,997
30	"Liver"[Mesh]	Most Recent	444,799
29	((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Intestine, Large"[Mesh]) OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))) AND (((Cetuxima*[Title/Abstract] OR (Erbitux[Title/Abstract]) OR (c225[Title/Abstract]) OR ("Cetuximab"[Mesh]))		3,491
28	((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Intestine, Large"[Mesh]) OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])))		387,318
26	((("Intestine, Large"[Mesh]) OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])))		357,337
25	("Intestine, Large"[Mesh]) OR (((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract]))		832,001
24	"Intestine, Large"[Mesh]	Most Recent	137,215
23	((rectal*[Title/Abstract] OR (colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (Colorect*[Title/Abstract]) OR (Large intestine[Title/Abstract]))		780,146
22	Large intestine[Title/Abstract]		12,019
21	Colorect*[Title/Abstract]		156,257
20	bowel*[Title/Abstract]		156,541
19	colon*[Title/Abstract]		483,918
18	rectal*[Title/Abstract]		90,967
15	((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))		4,279,145
14	"Neoplasms"[Mesh]	Most Recent	3,389,178
13	((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))		3,093,104
12	carcinoma*[Title/Abstract]		681,785
11	neoplasm*[Title/Abstract]		279,678
10	cancer*[Title/Abstract]		1,854,715
8	tumor*[Title/Abstract]		1,493,805
7	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	Most Recent	204,187

6	((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract]) OR ("Cetuximab"[Mesh])		7,683
5	((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])		6,873
4	c225[Title/Abstract]		340
3	Erbitux[Title/Abstract]		349
2	Cetuxima*[Title/Abstract]		6,610
1	"Cetuximab"[Mesh]	Most Recent	4,580

## 9.2. Kryteria włączenia do programu lekowego B.4

### Program lekowy B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”

#### Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab

##### 1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- 11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;
- 12) wykluczenie ciąży;
- 13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 14) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:
  - a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
  - b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu).

##### 2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

##### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

#### II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab

##### 1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;

- 6) potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 8) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 9) wiek powyżej 18. roku życia;
- 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny w granicach normy;
- 12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;
- 13) wykluczenie ciąży;
- 14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:
  - a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
  - b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
  - c) niestabilne nadciśnienie tętnicze,
  - d) niestabilna choroba niedokrwienna serca,
  - e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
  - f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
  - g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
  - h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
  - i) niegojące się rany,
  - j) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
  - k) białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
  - l) alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).

## 2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

## III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI

### 1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- 11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;

- 12) wykluczenie ciąży;
- 13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 14) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
  - a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
  - b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).

## 2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

## IV. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX

### 1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- 11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;
- 12) niestosowanie wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;
- 13) wykluczenie ciąży;
- 14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
  - a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
  - b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).

## 2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

## V. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab – wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.

1. Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).
- Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz typowe dla chemioterapii i umieszczone w punkcie 1. w przypadku stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii z wyjątkiem punktów 4), 5), 6), 8) i 12).

## 2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

## VI. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej aflibercept

### 1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony raka jelita grubego;
- 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;
- 3) brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;
- 4) udokumentowana nieskuteczność zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;
- 6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności ogólnej:
  - 0 według klasyfikacji Zubroda-WHO i dowolna liczba przerzutów w narządach odległych lub
  - 1 według klasyfikacji Zubroda-WHO i jedna lokalizacją przerzutu w narządach odległych;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny w granicach normy;
- 11) wykluczenie ciąży;
- 12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);
- 13) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:
  - a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
  - b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
  - c) nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,
  - d) zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,
  - e) tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,
  - f) żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna),
  - g) choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
  - h) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
  - i) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
  - j) niegojące się rany,
  - k) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
  - l) białkomocz  $\geq 2\text{g}/24$  godziny oznaczony w dobowej zbiorce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,
  - m) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na aflibercept lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFIRI;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności według klasyfikacji Zubroda-WHO do stopnia 2 lub wyższych.



**VII. Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab lub cetuksymab w monoterapii.****1. Kryteria kwalifikowania**

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1000/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $8,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
  - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy;
- 11) wykluczenie ciąży;
- 12) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 13) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
  - a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
  - b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – brak standardowego leczenia).

**2. Określenie czasu leczenia**

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

**3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

**VIII. Leczenie trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem.****1. Kryteria kwalifikowania**

- 1) Potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)
- 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
- 3) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;
- 4) wiek  $\geq 18$  rok życia;
- 5) stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;
- 6) wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7) udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

**2. Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie triflurydyną/tipiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.

**3. Kryteria zakończenia udziału w programie**

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/tipiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby;
- 3) wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
- 4) stan sprawności według WHO 3-4.

**IX. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.