



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Erbitux (cetuksymab)
we wskazaniu:
rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8)
– terapia skojarzona z enkorafenibem**

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

Nr: WS.412.2.2021

Data ukończenia: 13 stycznia 2021 r.

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 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 695 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
CA 19-9	antygen nowotworowy
CEA	antygen karcinoembrionalny (ang. carcinoembryonic antygen)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRC	rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
EACR	European Association for Cancer Research
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society of Medical Oncology)
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego
HAI	Chemioterapia do tętnicy wątrobowej (ang. hepatic arterial infusion chemotherapy)
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography with computed tomography)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomenacja Prezesa Agencji
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TACE	przezcewnikowa chemoembolizacja tętnic (ang. transatheter arterial chemoembolization)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	19
5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej.....	21
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
8. Piśmiennictwo	28
9. Załączniki.....	29
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Przebieg leczenia:

- r. stan po operacji,
- r. stan po chemioterapii uzupełniającej preparatem 10x FOLFOX i 2x LF4,
- r. przerzuty do płuc,
- – stan po chemioterapii preparatami FOLFRINOX + bevacizumab,
- PD (potwierdzona TK kl. piersiowej),
- r. pacjent w trakcie chemioterapii kapecytabiną.

Aktualnie brak możliwości kontynuacji chemioterapii kapecytabiną z uwagi na toksyczność – zespół ręką–stopa G3.”

Do wniosku dołączono opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wiesława Bala, który potwierdził zasadność zastosowania produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) u wskazanego pacjenta.

Problem zdrowotny

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

Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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

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.

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

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 do stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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 i ESMO 2017) 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 albo regorafenib.

Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójleckowego (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 trójleckowym były zdarzenia związane z przewodem pokarmowym i skórą, w tym biegunka (62% stopnia 1-5; 10% stopnia ≥ 3), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia ≥ 3), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia ≥ 3) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia ≥ 3). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

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 – stopa, 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 ██████ ██████ kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt schematu dwulekowego (I – enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi 106 992,9 PLN brutto.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat trójlekowy (II – enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz regorafenib (III). Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym wynosi: 143 813,19 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.12.2020, znak PLD.4530.3951.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.12.2020 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, 5 mg/ml, fiolka 100 ml, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Przebieg leczenia:

- [redacted] r. stan po operacji,
- [redacted] r. stan po chemioterapii uzupełniającej preparatem 10x FOLFOX i 2x LF4,
- [redacted] r. przerzuty do płuc,
- [redacted] – [redacted] stan po chemioterapii preparatami FOLFIRINOX + bevacizumab,
- [redacted] r. PD (potwierdzona TK klatki piersiowej),
- [redacted] r. pacjent w trakcie chemioterapii kapecytabiną.

Aktualnie brak możliwości kontynuacji chemioterapii kapecytabiną z uwagi na toksyczność – zespół ręka – stopa G3.”

Opinia konsultanta:

Wraz z wnioskiem MZ przekazano pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesława Bala, który potwierdził zasadność „Wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dotyczącego refundacji leku: Erbitux (cetuksymab) u wskazanego pacjenta”.

Aktualnie w Agencji trwa ocena produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w zbliżonym wskazaniu co analizowane: rak wstępny CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [AOTMiT BIP 327/2020].

Produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) był przedmiotem oceny Agencji w ramach:

- RDTL: we wskazaniu: rak esicy CS IV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18) – w ramach RDTL [raport: OT.422.160.2020, AOTMiT BIP 302/2020] – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji;
- RDTL: we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach RDTL [raport: OT.422.159.2020, AOTMiT BIP 303/2020] – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji;
- programu lekowego w 2020 i 2014 roku - we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji [2020: raport OT.4331.17.2020, SRP 59/2020, RPA 59/2020; 2014: raport AOTM-OT-4351-11/2014, SRP 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014];
- oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leku Erbitux w schemacie dawkowania innym niż wymienione w ChPL we wskazaniu: rak jelita grubego (C18–C20) – pozytywna opinia Rady Przejrzystości [raport: OT.4321.8.2017, ORP 399/2017].

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).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 22.12.2020 r., produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD – 10 C18–C20)” i B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C18.8 - rak esicy CS IV

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

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Rak jelita grubego (okrężnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie, w Polsce plasuje się na 2 miejscu u obu płci. Zachorowalność na ten nowotwór powoli systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia).

[KRN]

Tabela 1. Liczba zachorowań oraz zgonów z powodu nowotworu złośliwego jelita grubego (C18) w Polsce wg KRN.

Rozpoznanie	Płeć	2015		2016		2017	
		Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
C18	K	5 073	3 547	5 119	3 582	5 073	3 573
	M	5 742	4 208	5 944	4 232	5 832	4 181

[opracowanie własne na podstawie KRN]

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z nowotworami złośliwymi okrężnicy wynosi w Polsce ok. 48,2% u mężczyzn i ok. 48,8% u kobiet.

[KRN]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

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]

Według stanowisk dr hab. n. med. Barbary Radeckiej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantek Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie OT.422.7.2020 dot. leku Opdivo (niwolumab), skutkiem następstw raka jelita grubego (ICD-10: C18) są: przedwczesny zgon, niezdolność do

samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Dodatkowo dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wymienia także niezdolność do pracy.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 1 fio ka á 5 mg/ml (100 ml), kod EAN: 05909990035946
Wnioskowane wskazanie	rak esicy CS IV (ICD10: C18.8) – terapia skojarzona z enkorafenibem
Wskazania zarejestrowane	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Wnioskowane dawkowanie*	1 dawka 400 mg/m ² ; kolejne dawki 250 mg/m ² co 14 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

*Zgodnie z zapisami ChPL Erbitux, cetuksymab we wszystkich wskazaniach podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (p.c.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² p.c. Schemat dawkowania podany we wniosku MZ jest zgodny z ChPL Erbitux.

Wnioskowane wskazanie wykracza poza zarejestrowane dla leku Erbitux, w którego ChPL nie wskazano stosowania go w terapii skojarzonej z enkorafenibem. Należy jednak zauważyć, że w ChPL Braftovi wymieniono wnioskowany cetuksymab jako produkt do stosowania w skojarzeniu z 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.**

W materiałach załączonych do wniosku MZ przedstawiono informację, iż u pacjenta rozpoznano raka esicy w CS IV, u którego występuje mutacja V600E w genie BRAF.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając informacje zawarte w ChPL Braftovi, oceniane wskazanie do leczenia skojarzonego lekiem Erbitux z enkorafenibem zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib).

Jednocześnie należy podkreślić, iż populacja kwalifikowana do badania rejestracyjnego ARRAY 818-302 była tożsama z historią leczenia pacjenta z wniosku o RDTL. 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. Pacjenci otrzymywali enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w dawkach zatwierdzonych w ChPL obu produktów leczniczych, co odzwierciedla dawkowanie wynikające z wniosku o RDTL.

Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jedną terapię wynosił: 66%, zaś 34% stanowili pacjenci, u których wcześniej zastosowano dwie terapie leczenia. Natomiast wniosek RDTL dotyczy pacjenta, który ma otrzymać enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w ramach 3 rzutu.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia raka esicy (ICD-10: C18.8) cetuksymabem w skojarzeniu z enkorafenibem, wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.01.2021 r. 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)	Pacjenci z przerzutowym nowotworem jelita grubego (rak esicy - ICD-10: C18.8).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	cetuksymab (Erbitux) w skojarzeniu z enkorafen bem (Braftovi)	-
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

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 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.

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 schematem dwulekowym 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.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez Analityków:

- brak informacji w publikacji badania o stopniu zaawansowania nowotworu u pacjentów z rakiem jelita grubego. We wniosku MZ określono IV stopień zaawansowania nowotworu pacjenta,
- w analizowanym badaniu, w porównaniu do leczenia wnioskowanego pacjenta, stosowano różne schematy terapii, tj.: irynotekan z cetuksymabem lub irynotekan/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem.

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 (iryntekan 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 (iryntekan 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 badania ARRAY-818-302 w zakresie skuteczności klinicznej

	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem	Iryntekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem (grupa kontrolna)
Przeżycie całkowite (OS) – data graniczna 11 lutego 2019 r.		
Liczba pacjentów ^a	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) ^{b,c} (vs kontrola) wartość p ^{b,c}	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)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – według BIRC – data graniczna 11 lutego 2019 r.		
Liczba pacjentów ^e	113	107
ORR, n %(95% CI) ^f	23 20.4 (13.4, 29.0)	2 1.9 (0.2, 6.6)
wartość p ^{p, d, g}	<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) ^f	84 74.3 (65.3, 82.1)	33 30.8 (22.3, 40.5)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – według BIRC – data graniczna 11 lutego 2019 r.		
Liczba pacjentów ^a	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) ^{b, c} wartość p ^{b, d}	0.40 (0.30, 0.55); < 0.0001	
Przeżycie całkowite (OS) – data graniczna 15 sierpnia 2019		

Liczba pacjentów ^a	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) ^b (vs kontrola) wartość p ^{b, d, h}	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)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – według BIRC – data graniczna 15 sierpnia 2019		
Liczba pacjentów ^a	220	221
ORR, n %(95% CI) ^f	43 19.5 (14.5, 25.4)	4 1.8 (0.5, 4.6)
wartość p ^{a, b, d, g, h}	<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) ^f	167 75.9 (69.7, 81.4)	69 31.2 (25.2, 37.8)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – według BIRC – data graniczna 15 sierpnia 2019		
Liczba pacjentów ^a	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) ^b wartość p ^{b, d, h}	0.44 (0.35, 0.55); < 0.0001	

Ocena według BIRC – ocena przez niezależną komisję nieznaną 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;

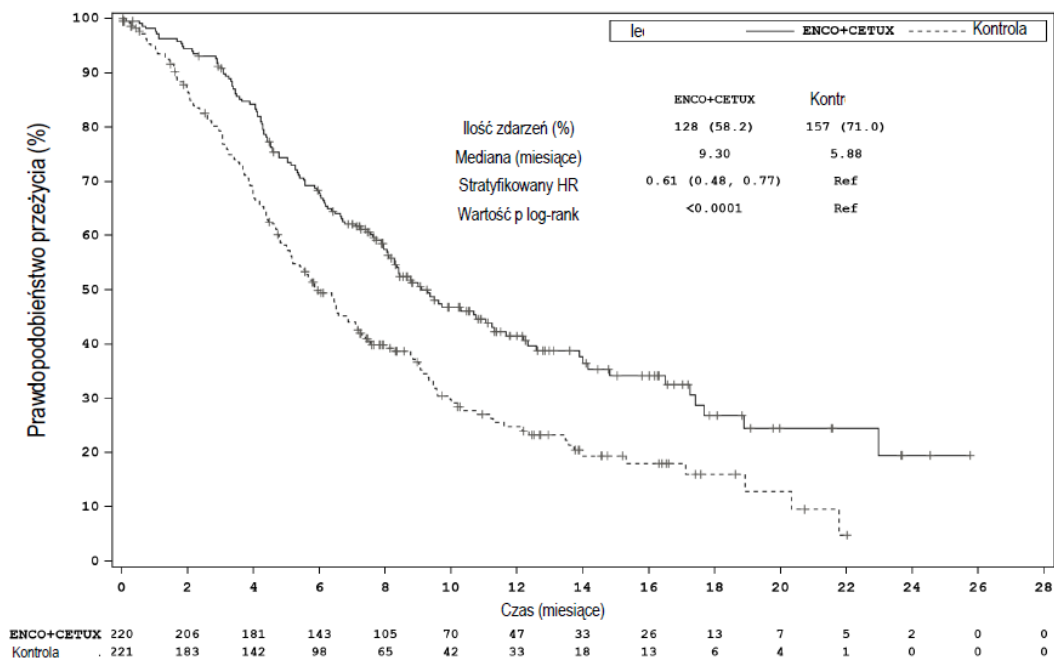
e Wśród pierwszych 331 zrandomizowanych pacjentów;

f Metoda Cloppera-Pearsona;

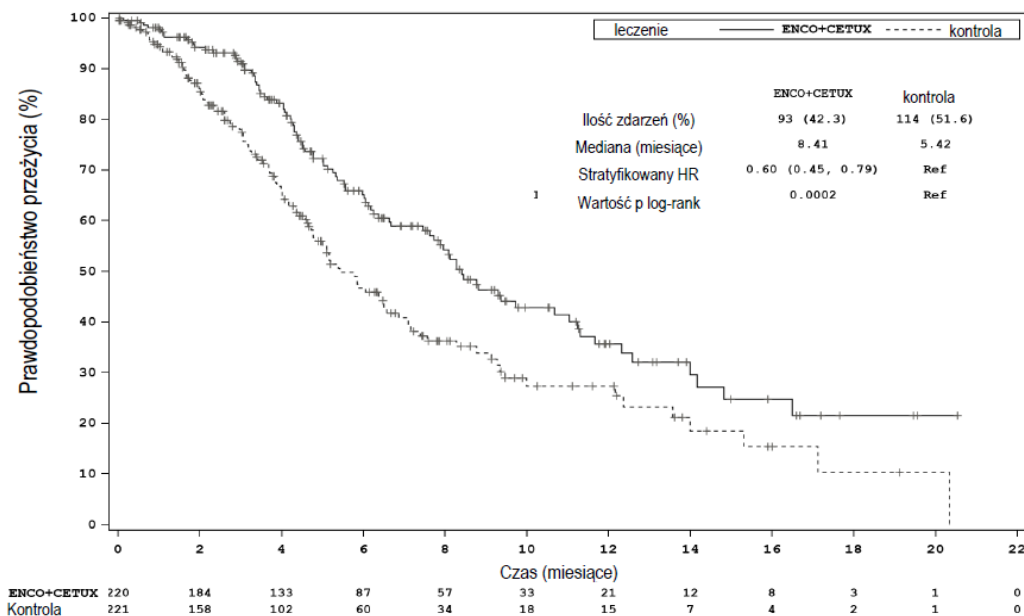
g Test Cochran Mantel-Haenszel;

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 Kaplana-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 luty 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

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux (cetuksymab) do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- hipomagnezemia,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASPART, ALAT, fosfataza zasadowa);
- reakcje skórne;
- łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa.

Opis najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC opisującego min. leczenie skojarzone enkorafenibu z cetuksymabem:

❖ Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w przerzutowym raku jelita grubego

Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowym 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 (Erbix) 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 do stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

[<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>, dostęp: 8.01.2021 r.]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 05.01.2021 r. 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]
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) [<https://www.esmo.org/guidelines>]
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): [<https://www.estro.org/>];
 - European Cancer Organisation: [<https://www.europeancancer.org/>];
 - European Association for Cancer Research (EACR): [<https://www.eacr.org/>];
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): [<https://www.eortc.org/>]
- ogólnoświatowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) [<https://www.isopp.org/>]
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): [<https://www.isobm.org/>]

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2015/2020 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia paliatywnego pacjentów z nowotworem jelita grubego.</p> <p><u>Uwagi ogólne</u></p> <p>U chorych na przerzutowego raka jelita grubego zasadnicze znaczenie ma ustalenie, czy istnieje możliwość przeprowadzenia radykalnego leczenia miejscowego, zarówno w obrębie zmiany pierwotnej, jak i w odniesieniu do przerzutów. Dlatego u wielu chorych, u których leczenie miejscowe jest możliwe, w zależności od umiejscowienia przerzutów, niezbędne jest uzyskanie opinii chirurga z doświadczeniem w operacjach wątroby lub torakochirurga. W takich sytuacjach leczenie miejscowe z reguły kojarzy się z leczeniem systemowym i u części chorych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć (IV, A).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia systemowego, poza informacjami o wydolności narządowej (m.in. morfologia, badania biochemiczne oceniające czynność wątroby i nerek), u chorych, u których planowana jest terapia co najmniej dwulekowa, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (stan eksonów 2.–4. Genów KRAS i NRAS, mutacje V600 BRAF), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 BRAF) (I, A).</p> <p>W chorobie uogólnionej, kiedy radykalne leczenie operacyjne (włączając w to metastazektomię) nie jest możliwe, systemowa terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (I, A).</p> <p>Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do badań klinicznych z randomizacją, oceniających leczenie systemowe pierwszej linii, na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat ulegała stopniowej poprawie, wynosząc około 12 miesięcy dla monoterapii fluoropirymidyną, kilkanaście miesięcy dla chemioterapii wielolekowej, aż do ponad 2 lat dla chemioterapii wielolekowej z lekiem biologicznym. Na poprawę rokowania istotny wpływ ma możliwość zastosowania ki ku linii leczenia, a nie tylko rodzaj terapii pierwszej linii (I, A).</p> <p>Rak okrężnicy:</p> <p>Leczenie paliatywne – druga i kolejna linia:</p> <p>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 miesięcy) 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 wyłączeniem zmianą chemioterapii (I, B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anty-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 < 2 miesięcy) (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 i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem 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 metaanalizy 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>ESMO 2016/2017 (Europa)</p>	<p>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 czerwcu 2020 r.</p> <p><u>Rak jelita grubego z przerzutami</u></p> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z RAS typu dz kiego i BRAF typu dz kiego nieleczonych wcześniej anty-EGFR należy rozważyć terapię cetuksymabem lub panitumumabem. <ul style="list-style-type: none"> ○ Cetuksymab i panitumumab są równie aktywne jako leki w monoterapii [I,A]; ○ Połączenie cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywne niż sam cetuksymab u pacjentów opornych na irynotekan [II, B]; ○ Nie ma jednoznacznych dowodów na zastosowanie alternatywnego przeciwciała EGFR, jeśli pacjent jest oporny na jedno z anty EGFR [I, C]. • Regorafen b jest zalecany u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dz kiego z anty EGFR [I, B] <ul style="list-style-type: none"> ○ Regorafen b wykazał przewagę nad placebo pod względem OS, chociaż istnieją obawy dotyczące toksyczności u pacjentów w słabym stanie. • Triflurydyna / typiracyl to nowa opcja dla pacjentów leczonych wstępnie fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem, bewacyzumabem oraz u pacjentów z RAS typu dz kiego z przeciwciałami EGFR [I, B] <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</p> <p>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</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, iryotekan; XELOX – schemat: kepacytabina i oksaliplatyna

Polskie wytyczne PTOK 2020 w zakresie leczenia raka okrężnicy odnoszą się do leczenia w II i kolejnej linii za pomocą terapii skojarzonej trójlekowej opartej na enkorafenibie, binimetynibie i cetuksymabie, a także terapii dwulekowej z zastosowaniem **enkorafenibu z cetuksymabem**. Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, wytyczne ESMO i PTOK wskazują na możliwość zastosowania regorafenibu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, wnioskowany lek ma być stosowany w skojarzeniu z enkorafenibem (lek Braftovi). Według ChPL Braftovi, produkt ten wskazany jest w przypadku obecności mutacji BRAF V600E. U wnioskowanego pacjenta występuje takowa mutacja w genie.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, w przypadku chorych uprzednio leczonych systemowo i z mutacją BRAF V600E, technologią opcjonalną dla wnioskowanej terapii **dwulekowej (enkorafenib i cetuksymab)** może być terapia **trójlekowa: enkorafenib, binimetynib i cetuksymab** albo **regorafenibem**.

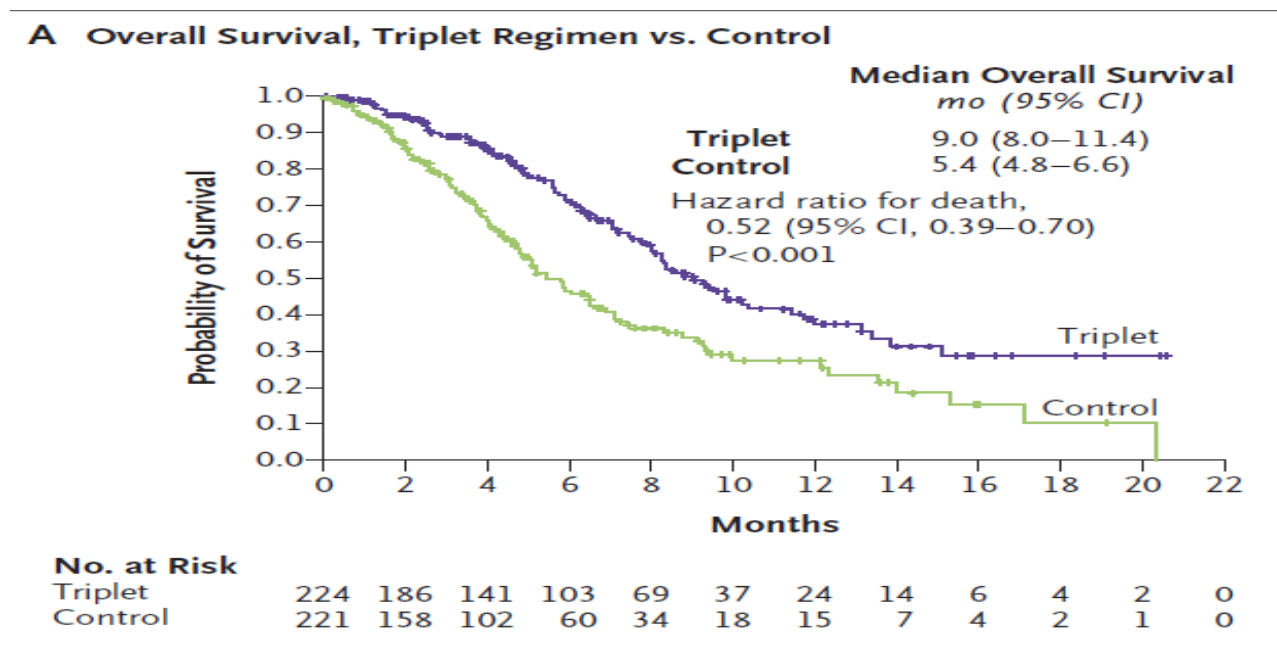
5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

- **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 luty 2019.

Wyniki skuteczności klinicznej dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej (iryotekan w skojarzeniu 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 luty 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 z 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 ≥ 3), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia ≥ 3), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia ≥ 3) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia ≥ 3). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

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.

Spółród 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 ≥ 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 ≥ 2 otrzymujących placebo (8,3%). Większość pacjentów z PS ≥ 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. Pierwszorzędownym 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

lecniczy 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 zakażenie.

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 cetuksymabem zostanie zużytych 6 fiolek po 100 ml. Dawkowanie produktu Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) 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: (I) dwulekowego: cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem, (II) trójlekowego: enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem i (III) regorafenibu.

Schemat	Informacje dotyczące ocenianego leku	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
I	Erbitux (cetuksymab) roztw. do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka po 100 ml	wniosek dołączony do zlecenia MZ [AOTMiT BIP 326/2020]	b/d ^A	b/d (netto) ██████ (brutto)
		Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	4 020,03 ^B	24 120,18 (brutto) ^B
	Braftovi (enkorafen b) 42 kaps. twarde, 75 mg	Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	6 906, 06 ^B	82 872,72 (brutto) ^B
II	Erbitux (cetuksymab) roztw. do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka po 100 ml	wniosek dołączony do zlecenia MZ [AOTMiT BIP 326/2020]	b/d ^A	b/d (netto) ██████ (brutto)
		Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	4 020,03 ^B	24 120,18 (brutto) ^B
	Braftovi (enkorafen b) 42 kaps. twarde, 75 mg,	Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	6 906, 06 ^B	82 872,72 (brutto) ^B
	Mektovi (binimetynib) 84 tabl. powł. 15 mg *	Obwieszczenie MZ z dn. 21.12.2020 r.	12 273,43 ^B	36 820,29 (brutto) ^B
III	Stivarga (regorafenib) **	Cena bez RSS na podstawie opracowania OT.422.94.2020	██████ ^B	██████ (brutto) ^B
* Przyjęto dawkowanie na podstawie badania ARRAY-818-302: 45 mg/dobę.				
** Przyjęto dawkowanie na podstawie ChPL Stivarga: 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie.				

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B 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 ██████ kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt schematu dwulekowego (I – enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi 106 992,9 PLN brutto.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat trójlekowy (II – enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz regorafenib (III). Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym wynosi: 143 813,19 PLN brutto, natomiast koszt 3 miesięcznego leczenia regorafenibem 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).

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	Glynn 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. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2020</i> , tom 6, nr 4
Pozostałe publikacje	
ChPL Erbitux	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (data dostępu 08.01.2021)
ChPL Braftovi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi (data dostępu 08.01.2021)
ChPL Lonsurf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf (data dostępu 08.01.2021)
ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga (data dostępu 08.01.2021)
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) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc
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. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6905-182-2020-zlc
SRP 59/2020, RPA 59/2020	Erbitux we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc
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 ² powierzchni ciała. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5243-173-2017-zlc
SRP 196/2014, SRP 197/2014 oraz RPA 160/2014	Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka a 20 ml, EAN 5909990035922; Erbitux, cetuksymab, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka a 100 ml, EAN 5909990035946; leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20). Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2543-069-2014-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 05.01.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
28	((colorectal neoplasms[MeSH Terms]) OR (((colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (colorect*[Title/Abstract])) OR (large intestine[Title/Abstract])) AND (((tumor*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))) AND (((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])) OR (Cetuximab[MeSH Terms])) AND (((Encorafeni*[Title/Abstract]) OR (Braftovi[Title/Abstract])) OR (Encorafeni b[MeSH Terms]))	20
27	((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract]) OR (Cetuximab[MeSH Terms]) AND (((Encorafeni*[Title/Abstract]) OR (Braftovi[Title/Abstract])) OR (Encorafeni b[MeSH Terms]))	20
26	(colorectal neoplasms[MeSH Terms]) OR (((colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (colorect*[Title/Abstract])) OR (large intestine[Title/Abstract])) AND (((tumor*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	350463
25	((colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (colorect*[Title/Abstract]) OR (large intestine[Title/Abstract]) AND (((tumor*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	285071
24	((colon*[Title/Abstract]) OR (bowel*[Title/Abstract])) OR (colorect*[Title/Abstract]) OR (large intestine[Title/Abstract])	721067
23	large intestine[Title/Abstract]	12,046
22	colorect*[Title/Abstract]	157332
21	bowel*[Title/Abstract]	157359
20	colon*[Title/Abstract]	486248
19	(neoplasms[MeSH Terms]) OR (((tumor*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	4298759
18	neoplasms[MeSH Terms]	3400983
17	((tumor*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])	3110282
16	carcinoma*[Title/Abstract]	684823
15	neoplasm*[Title/Abstract]	280757
14	cancer*[Title/Abstract]	1867432
13	tumor*[Title/Abstract]	1501974
12	colorectal neoplasms[MeSH Terms]	205037
11	((Encorafeni*[Title/Abstract]) OR (Braftovi[Title/Abstract])) OR (Encorafeni b[MeSH Terms])	130
10	(Encorafeni*[Title/Abstract]) OR (Braftovi[Title/Abstract])	130
9	Braftovi[Title/Abstract]	4
8	Encorafeni*[Title/Abstract]	130
7	Encorafeni b[MeSH Terms]	0
6	((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract]) OR (Cetuximab[MeSH Terms])	7726
5	((Cetuxima*[Title/Abstract]) OR (Erbitux[Title/Abstract])) OR (c225[Title/Abstract])	6910
4	c225[Title/Abstract]	340
3	Erbitux[Title/Abstract]	349
2	Cetuxima*[Title/Abstract]	6647
1	Cetuximab[MeSH Terms]	4606