



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 17/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib), kapsułki twarde, 75 mg, opakowanie 42 kapsułki, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jelita grubego (okrężnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie, w Polsce plasuje się na 2 miejscu u obu płci. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: obniżenie jakości życia i przedwczesny zgon. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Z opinii eksperta klinicznego wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.

W przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek, dotychczasowe leczenie w raku esicy obejmowało: operację i chemioterapię uzupełniającą 10x FOLFOX i 2x LF4 (2017), po wystąpieniu przerzutów do płuc (2018) chemioterapia FOLFRINOX + bevacizumab (2018-2020), a po potwierdzeniu progresji choroby w TK (2020) wdrożono terapię kapecytabiną, która jednak nie może być kontynuowana z uwagi na toksyczność (zespół ręka–stopa G3).

U pacjenta rozpoznano raka esicy w CS IV, u którego występuje mutacja V600E w genie BRAF, dlatego należy uznać, że, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, oceniane wskazanie do leczenia skojarzonego zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno badanie randomizowane, kontrolowane, otwarte, 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 (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc), ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną. Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77], $p < 0.0001$).

Polskie wytyczne PTOK 2020 w zakresie leczenia raka okrężnicy wymieniają w II i kolejnej linii leczenia terapię skojarzoną dwulekową z zastosowaniem enkorafenibu z cetuksymabem, a także terapię trójlekową opartą na enkorafenibie, binimetynibie i cetuksymabie. Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, wytyczne ESMO i PTOK wskazują na możliwość zastosowania regorafenibu.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z ChPL Braftovi (enkorafenib), lek jest wskazany w skojarzeniu z cetuksymabem (Eribitux) 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, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Dodać należy, że produkt leczniczy Eribitux (cetuksymab) był pozytywnie oceniany przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: rak esicy CS IV (zmiany wtórne w wątrobie), rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) – terapia skojarzona z enkorafenibem, a także w ramach programu lekowego w 2020 i 2014 roku we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, proponowany koszt 3 miesięcy terapii jest istotnie niższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ, a także jest niższy od alternatywnego schematu trójlekowego (enkorafenib

w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz alternatywnej terapii regorafenibem.

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

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

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

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020 i ESMO 2017) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem albo regorafenib. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójleckowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem przedstawiono na podstawie badania ARRAY-818-302 »Kopetz 2019«) wskazują na istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). 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 wskazują, że dodanie regorafenibu do BSC spowodowało istotną poprawę OS i PFS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC. Obie alternatywne technologie mają zatem porównywalną skuteczność kliniczną, ale z powodu wyższych kosztów nie można wskazać ich przewagi w ocenianym przypadku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: WS.412.3.2021 „Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem”. Data ukończenia: 13 stycznia 2021 r.