



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek objęcie refundacją
leku **Braftovi (enkorafenib)**
w skojarzeniu z cetuksymabem
w ramach programu lekowego
B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18 – C20)

Analiza weryfikacyjna

DWOK.4131.1.2026

Data ukończenia: 9.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi sp. z o.o.; Servier Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi sp. z o.o.; Servier Polska sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi sp. z o.o.; Servier Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.; Sanofi sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.; Sanofi sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.; Sanofi sp. z o.o.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRAF	gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (B-rapidly accelerated fibrosarcoma)
BRAF V600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy – E)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drugs Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź (complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dMMR	niedobór naprawy niedopasowań (deficient mismatch repair)
DOR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
DpR	głębokość odpowiedzi (depth of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRI	Irynotekan
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego (metastatic colorectal cancer)
MD	różnica średnich (mean difference)
MEK	kinaza aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinase)
MSI-H	nowotwór o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	postępująca choroba (progressive disease)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R/R	nawrót/oporność (relapse/refractory)
RAS	grupa genów RAS (rat sarcoma)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
wt	dziki typ (wild type)
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	27
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	40
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	40
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	43
6. Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	46
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	46
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	46
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	50

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	51
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	55
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2224.2025.16.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Braftovi, enkorafenib, kapsułki twarde, 75 mg, 42 kaps., GTIN: 03573994003946
- Wnioskowane wskazanie:
B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1213.0, Enkorafenib

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Francja

Wnioskodawca

PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o. o.

ul. Belwederska 20/22

00-762 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Braftovi w skojarzeniu z cetuksymabem we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Braftovi jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Braftovi we wskazaniu tożsamym z aktualnie ocenianym, uzyskał w 2021 r. pozytywną opinię Rady Przejrzystości, która uznała zasadność jego umieszczenia (w drugiej kolejności) na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK)³. Wskazano, że enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E, wykazując poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) o 2,8 miesiąca oraz przeżycia całkowitego (OS) o 3,4 miesiąca względem komparatora.

Produkt leczniczy Braftovi, zgodnie z komunikatem MZ – PLR.4504.871.2021.8.JKB opublikowanym w dn. 29.10.2021 r. umieszczony został na liście TLK⁴.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Braftovi

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Braftovi, enkorafenib, kapsułki twarde, 75 mg, 42 kaps.						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. produkt Braftovi w skojarzeniu z lekiem Mektovi jest finansowany w ramach programu B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45). Zgodnie z obowiązującym RSS,

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego jest nowotworem złośliwym występującym w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W 90-95% przypadków zachorowanie na nowotwór złośliwy jelita grubego jest sporadyczne, w pozostałych 5-10% występuje podłoże dziedziczne.

Według danych KRN w Polsce corocznie rozpoznaje się ok. 16 tys. nowych przypadków raka jelita grubego, z czego ok. 25% stanowią rozpoznania w stadium zaawansowanym. Szacuje się, że w tej populacji ok. 400 pacjentów posiada mutację BRAF V600E.

Rak jelita grubego z mutacją BRAF V600 jest uznawany za odrębny podtyp raka jelita grubego o unikalnych cechach klinicznych, co wiąże się z gorszym rokowaniem i negatywnym wpływem na OS i PFS.

Liczebność wnioskowanej populacji wg CeZ

Według danych NFZ (CeZ) w latach 2021-2025 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C18 (nowotwór złośliwy jelita grubego), C19 (nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego) i C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy) mieściła się w zakresie pacjentów odpowiednio w zakresie 19,7 – 23,9 tys., 4,9 – 5,6 tys., 10,4 - 11,0 tys. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2021_RP/210823_protokol_RP_39_do_publicacji_REOPTR.pdf

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/technologie-lekowe-o-wysokiej-wartosci-klinicznej-tlk>

Tabela 2. Liczba nowych rozpoznań wg ICD-10: C18, C19, C20 (Dane CeZ).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10*		
	Nowotwór złośliwy jelita grubego (ICD – 10: C18)	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD – 10: C19)	Nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD – 10: C20)
2025	23 931	4882	10 629
2024	23 866	5052	10 697
2023	23 110	5592	11 025
2022	22 461	5465	10 884
2021	21 157	5217	10 709
2020	19 655	4929	10 442

*data odcięcia danych 30.01.2026.

Źródło: APD Wnioskodawcy; AWA Opdivo oraz Yervoy (DCh.423.1.3.2025), Dane CeZ

Tabela 3. Chorobowość (prewalencja) dla ICD-10 C18–C20 (Dane CeZ).

Rok	Chorobowość wg ICD-10*		
	Nowotwór złośliwy jelita grubego (ICD – 10: C18)	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD – 10: C19)	Nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD – 10: C20)
2025	90 536	15 770	45 077
2024	87 283	15 749	44 570
2023	82 918	15 761	43 809
2022	78 818	15 018	42 282
2021	76 169	14 471	41 617
2020	74 908	14 322	42 342

*data odcięcia danych 30.01.2026.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory w ocenianym wskazaniu uwzględnił wymieniane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane w Polsce w leczeniu mCRC schematy: FOLFIRI + aflibercept (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i oksaliplatynie) w ramach II. linii leczenia, schemat FOLFIRI ± bewacyzumab, FOLFOX ± bewacyzumab, triflurydyna + typiracyl ± bewacyzumab (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF lub anti-EGFR) w ramach II+ linii leczenia oraz w ramach III. i kolejnej linii leczenia – regorafenib oraz frukwintynib (po nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF, lekach anti-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem (w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem) lub regorafenibie). Wybór komparatorów przedstawiony przez wnioskodawcę Agencja uznała za zasadny.

Przedstawione analizy nie są spójne w zakresie komparatorów – w AKL przeprowadzono porównanie pośrednie wyłącznie względem schematu FOLFIRI, podczas gdy w AE modelowanie oparto na różnicach skuteczności enkorafenibu + cetuksymabu vs. FOLFIRI, a dla pozostałych komparatorów przyjęto założenie równoważności skuteczności względem FOLFIRI lub wykorzystano dane z badań w populacjach zbliżonych; jednocześnie pełny zakres komparatorów został uwzględniony jedynie w analizie wpływu na budżet (BIA).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentkich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n.med. Wiesława Bala, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Pani Elżbiety Kozik, Prezes Zarządu Stowarzyszenia „Ruch Onkologiczny PARS”. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała na problem związany z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia wśród pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz wskazuje, że istotne jest by w chorobie zaawansowanej zostały ocenione wszystkie niezbędne dane molekularne do zaplanowania prawidłowej ścieżki terapii. Ekspert wskazała, że

w wyniku zastosowania ocenianej technologii, *wszyscy chorzy, zarówno z MSI-H jak i MSI normal⁵, również z ilością miejsc z zajęciem przerzutami >3 odnosili korzyść na podstawie wyników badania BEACON.*

Dr Wiesław Bał wskazał, że głównym problemem dla chorych BRAF (+) jest dostępność jedynie *chemioterapii +/- lek antyangiogeny*, a kluczowym rozwiązaniem byłoby *wprowadzenie leczenia encorafenib + cetuximab (E+C)* dla chorych na mCRC z mutacją BRAF V600E, co umożliwiłoby poprawę dostępności skutecznej terapii w tej grupie pacjentów. Kluczowym rozwiązaniem byłoby *„wprowadzenie leczenia encorafenib + cetuximab (E+C)”* dla chorych na mCRC z mutacją BRAF V600E, co umożliwiłoby poprawę dostępności skutecznej terapii w tej grupie pacjentów.

Pani Elżbieta Kozik zwróciła uwagę, że w ocenie organizacji potrzebne jest *zwiększanie nakładów na ochronę zdrowia, wprowadzenie wskaźników skuteczności prowadzonych działań oraz oceny rzeczywistej efektywności stosowanych już terapii finansowanych z publicznych środków* przy podejmowaniu decyzji w oparciu o *aktualne wytyczne towarzystw naukowych i rekomendacje kliniczne.*

Ekspert wskazała, że organizacja *docenia dotychczasowe zmiany w dostępie do nowych terapii* i postuluje utrzymanie *bardzo obiecującego trendu rozszerzania listy nowych leków* oraz wyraża nadzieję, że enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem będzie dostępny dla pacjentów w ramach programu lekowego w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie Braftovi stosowanego z cetuksymabem względem schematu FOLFIRI. Dla ocenianej interwencji wykorzystano wyniki badania RCT BEACON (enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab), natomiast dla schematu FOLFIRI randomizowane badanie Peeters 2015 (FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI). Na potrzeby analizy przyjęto założenie o równoważności FOLFIRI i irynotekanu oraz cetuksymabu i panitumumabu.

Dla pozostałych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie, m.in. z powodu braku danych dla subpopulacji z mutacją BRAF oraz braku badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była wystarczająca do przeprowadzenia analiz porównawczych.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego wskazują, że terapia enkorafenibem i cetuksymabem wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu ze schematem FOLFIRI (redukcja ryzyka zgonu o 61%; HR [0,39 (0,19; 0,81)], $p=0,0121$) oraz IS poprawą przeżycia wolnego od progresji (redukcja ryzyka progresji o 70%; HR [0,30 (0,14; 0,68)], $p=0,0036$).

Odnalezione opublikowane opracowania wtórne wskazują, że mediana przeżycia całkowitego po terapii enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem wynosiła 8–9 miesięcy, mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3–4 miesiące, a odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił ok. 20–25%.

Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z wynikami badania klinicznego BEACON i wskazują na medianę OS od 6,7 miesięcy (Zwart 2024) do 12,6 miesięcy (Fernandez-Montes 2024). Mediana PFS wynosiła natomiast ok. 4,5 miesiąca (Gallois 2024). Przy czym, według autorów badania krótsza mediana przeżycia całkowitego raportowana w badaniu Zwart 2024 vs wyniki badania BEACON, wynikała z powodu gorszej jakości stanu zdrowia części pacjentów i obecności przeciwwskazań do leczenia.

W odniesieniu do oceny jakości życia, dane dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem przedstawiono wyłącznie na podstawie badania BEACON (Kopetz 2022)⁶. Oceny jakości życia obejmowały kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i FACT-C, a głównym punktem końcowym był czas do definitywnego pogorszenia QoL o $\geq 10\%$. Mediana czasu do pogorszenia w skali globalnego stanu zdrowia EORTC wynosiła 6,2 miesiąca versus 2,8 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,61; 95% CI: 0,49–0,75), a w podskali FACT-C CRC 6,5 miesiąca versus 2,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,53; 95% CI: 0,43–0,66), co wskazuje na istotne statystycznie opóźnienie pogorszenia jakości życia przy leczeniu enkorafenibem i cetuksymabem w porównaniu do schematu FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem z przyjętymi komparatorami tj. FOLFIRI, FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + tipiracyl, triflurydyna + tipiracyl + bewacyzumab; regorafenib; frukwintynib. Przeprowadzono porównanie pośrednie obejmuje jedynie schemat FOLFIRI, opierając się na wynikach raportowanych dla niewielkiej subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF z badania Peeters 2015. Porównanie to wymagało licznych założeń, w tym równoważności FOLFIRI i irinotekanu, równoważności

⁵ brak niestabilności mikrosatelitarnej (przyp. analityka Agencji)

⁶ W badaniu Peeters 2015 nie raportowano wyników dot. jakości życia, dlatego porównanie pośrednie w tym zakresie nie było możliwe.

cetuksymabu i panitumumabu oraz równoważności schematu panitumumab + FOLFIRI vs FOLFIRI, co wprowadza dodatkową niepewność wnioskowania.

Ponadto między badaniami BEACON a Peeters 2015 zidentyfikowano istotne heterogeniczności m.in.: różnice w linii leczenia (II/III linia w BEACON vs II linia w Peeters), ograniczone dane subpopulacji z mutacją BRAF w Peeters, różnice metodologiczne (otwarte badanie vs retrospektywna analiza mutacji), a także dużą dysproporcję liczebności populacji (441 vs 45 pacjentów), co ogranicza pewność wyników uzyskanych w ramach porównania pośredniego. Dodatkowo w badaniu Peeters 2015 nie raportowano odrębnych danych dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji z mutacją BRAF, co stanowiło przyczynę braku możliwości porównawczej oceny profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po leczeniu adjuwantowym, byli włączeni do ogólnej populacji badania, jednak nie przeprowadzono dla nich odrębnej analizy skuteczności ani bezpieczeństwa.

Dla pozostałych komparatorów nie można było przeprowadzić porównania pośredniego ze względu na brak danych lub niewystarczającą liczebność pacjentów z mutacją BRAF.

Pomimo tych ograniczeń, przeprowadzone porównanie pośrednie pozostaje jedynym dostępnym źródłem szacunków skuteczności encorafenibu w połączeniu z cetuksymabem względem FOLFIRI.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wyłącznie na podstawie danych raportowanych w ramieniu enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON oraz badań obserwacyjnych. W badaniu BEACON większość pacjentów (98,1%) doświadczyła jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, przy czym 57,4% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia ≥ 3 . Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39,8% pacjentów, w tym 34,3% w stopniu ≥ 3 . Zdarzenia prowadzące do przerwania co najmniej jednego leku dotyczyły 12,0% pacjentów, a do przerwania wszystkich leków – 9,3%. Zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 3,7% pacjentów. Najczęściej raportowane ciężkie i poważne zdarzenia obejmowały: niedrożność jelit (4,6%), anemię (5,5%), nefrotoksyczność (2,3%), wzrost stężenia bilirubiny (2,8%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (1,9%), wzrost stężenia kreatyniny (3,2%) oraz duszność (0,9%). Pozostałe często występujące zdarzenia, takie jak biegunka, zmęczenie, nudności czy ból brzucha, zazwyczaj miały charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowały w ciągu 1–2 tygodni od pojawienia się.

W ramieniu kontrolnym (FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab, N=221) odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne: zdarzenia stopnia ≥ 3 wystąpiły u 64% pacjentów, a zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 4%. Dyskontynuacja wszystkich leków z powodu zdarzenia niepożądanego miała miejsce u 11% pacjentów, a przerwanie przynajmniej jednego leku – u 11% pacjentów.

Analiza ekonomiczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie dożywnym (30-letnim). Dodatkowo zaprezentowano również analizę kosztów-konsekwencji, której wyniki wyrażono wskaźnikami CUR.

W perspektywie płatnika publicznego stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania z FOLFIRI wyniósł 298 409 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted], zaś dla pozostałych porównań wyniósł od 286 197 do 310 426 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz od [redacted]. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS, dla 3 z 8 analizowanych porównań uzyskano wartości ICUR poniżej progu opłacalności, zaś wartości ICUR dla porównań z pozostałymi komparatorami nieznacznie przekraczają ww. próg opłacalności.

Należy wskazać, że analiza ekonomiczna obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z dostępności danych dotyczących skuteczności klinicznej poszczególnych komparatorów w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E leczonych w 2. i kolejnych liniach terapii. Brak było bezpośrednich danych klinicznych umożliwiających estymację krzywych OS oraz PFS wszystkich porównywanych schematów w populacji docelowej, a jedynie względem schematu FOLFIRI przeprowadzono porównanie pośrednie.

Z uwagi na odnotowane ograniczenia zalecaną techniką analityczną jest analiza kosztów-konsekwencji (CCA). Wnioskodawca przedstawił zestawienie CUR poszczególnych terapii, należy mieć jednak na uwadze, że przyjęto tożsame założenia jak w przypadku analizy CUA.

Analiza wrażliwości wskazuje na stabilności wniosków płynących z analizy podstawowej w przypadku analizy deterministycznej, zaś w przypadku analizy probabilistycznej odnotowano pewną zmienność wyników ICUR – prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatorów od 64% do 71%.

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość CZN dla produktu leczniczego Braftovi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. terapii triflurydyną + typiracylem + bewacyzumabem wynosi [REDACTED].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii enkorafenibem (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Braftovi w skojarzeniu z cetuksymabem przewiduje się wzrost wydatków płatnika o ok. [REDACTED] PLN, ok. [REDACTED] PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 2,52 mln PLN, ok. 31,88 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

W zakresie ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zwrócić uwagę na niepewność oszacowania populacji docelowej. W populacji została określona w sposób pośredni na podstawie danych z KRN, raportu COGNOSCO przygotowanego na zlecenie wnioskodawcy oraz wybranych danych literaturowych, bez weryfikacji w innych źródłach oraz testowania w ramach analizy wrażliwości. Założenia dotyczące udziałów przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię na opiniach ekspertów klinicznych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosili uwag do treści programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 rekomendacje pozytywne – HAS 2020 (Francja), PBAC 2021 (Australia), 2 pozytywne warunkowo – NICE 2021 (Wielka Brytania), SMC 2021 (Szkocja), CADTH 2021 (Kanada) oraz jedną rekomendację negatywną warunkowo wydaną przez NCPE w 2021 r. (Irlandia). Ponadto zidentyfikowano uchwałę G-BA z 2020 r. (Niemcy) w zakresie wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Jako podstawę oceny klinicznej wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują wyniki randomizowanego badania III fazy BEACON, w którym wykazano, że skojarzenie enkorafenibu z cetuksymabem prowadzi do statystycznie istotnego i klinicznie znaczącego wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z terapiami opartymi na irynotekanie lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem.

W rekomendacjach podkreślono również, że analizowana populacja charakteryzuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem, wysoką niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz ograniczoną skutecznością dotychczasowych terapii.

Główne źródła niepewności decyzji wskazane w odniesieniu do decyzji dotyczyły braku w badaniu BEACON komparatorów odpowiadających aktualnym wytycznym klinicznym, braku twardych danych dotyczących oceny jakości życia oraz opłacalność przy cenach oficjalnych.

Warunki określone w rekomendacjach warunkowych dotyczyły utrzymania odpowiednich cen terapii celem zapewnienia efektywności kosztowej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Braftovi (enkorafenib) kapsułki twarde, 75 mg, 42 kaps., GTIN: 03573994003946
Kod ATC	L01EC03
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC₅₀) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okres półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach in vitro i in vivo. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. wild). <u>W skojarzeniu z cetuksymabem</u> Jeden z głównych mechanizmów oporności CRC z obecnością mutacji w genie BRAF na inhibitory RAF został zidentyfikowany jako ponowna aktywacja EGFR z pominięciem przekazywania sygnału przez BRAF. Skojarzenie inhibitora BRAF, np. enkorafenibu z lekami ukierunkowanymi na EGFR wykazały, że np. cetuksymab poprawia skuteczność przeciwnowotworową w modelach nieklinicznych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (RJG) stosowane są: (...) 4) enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E, u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej terapii systemowej. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii mogą być kwalifikowani pacjenci, u których nawrót nastąpił w trakcie leczenia uzupełniającego. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem z powodu RJG. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) (...). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. (...) 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii (...) 1.2.2. enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem 1) potwierdzenie mutacji V600E w genie BRAF;
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023 r. Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 2 czerwca 2020 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak jelita grubego (CRC)</u> Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. <u>Czerniak</u> Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)</u> Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs).

Źródło: ChPL Braftovi, projekt PL B.4.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 20.02.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2020 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty: wytyczne europejskie ESMO v1.3 2025, amerykańskie NCCN ver.5.2025, polską adaptację wytycznych NCCN ver.5.2024 oraz wytyczne ASCO 2022.

Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest rekomendowany przez wytyczne NCCN ver.5.2025, NCCN ver.5.2024⁷, ASCO 2023 oraz ESMO v1.3 2025 w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E w drugiej i kolejnej linii leczenia.

Wytyczne NCCN ver.5.2025 oraz Polska Edycja wytycznych NCCN ver.5.2024 rekomendują algorytm leczenia o charakterze sekwencyjnym („continuum of care”), uzależnionym przede wszystkim od wcześniej zastosowanej terapii, a nie od sztywnego podziału na kolejne linie leczenia. Wytyczne ESMO v1.3 2025 w sposób jednoznaczny rozdzielają zalecenia dla drugiej oraz trzeciej i kolejnych linii leczenia.

Wytyczne NCCN (ver.5.2025 oraz polska adaptacja NCCN ver.5.2024) oraz ESMO v1.3 2025, obok leczenia ukierunkowanego na mutację BRAF V600E, wskazują na następujące ogólne zasady postępowania w mCRC:

(1) sekwencyjne wykorzystanie schematów opartych na oksaliplatynie i irynotekanie po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (ESMO definiuje to jako standard II linii; NCCN traktuje jako zmianę schematu podstawowego leczenia w ramach ciągłości opieki terapeutycznej).

(2) włączanie inhibitorów angiogenezy (bewacyzumab, ziv-afilibercept, ramucyrumab) w skojarzeniu z chemioterapią w kolejnych etapach terapii;

(3) stosowanie leków takich jak triflurydyna oraz tipiracyl ± bewacyzumab, regorafenib lub frukwintynib po wyczerpaniu standardowych schematów (w ESMO przypisane do III i kolejnych linii; w NCCN wskazywane jako opcje po wcześniejszej ekspozycji na terapię opartą na oksaliplatynie i irynotekanie, bez formalnego numerowania linii).

Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H), niezależnie od współistnienia mutacji BRAF V600E (NCCN), powinni w pierwszej kolejności otrzymać immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (pembrolizumab lub niwolumab ± ipilimumab) (ESMO v1.3 2025, NCCN ver.5.2025, polska adaptacja NCCN ver.5.2024).

⁷ wg NCCN alternatywnie z panitumumabem

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN ver. 5.2025 /NCCN ver.5.2024 Poland Edition*	Leczenie systemowe w zaawansowanej lub przerzutowej postaci raka jelita grubego - algorytm sekwencyjnego leczenia zależny od wcześniej zastosowanej terapii Dotyczy pacjentów z nowotworem o statusie pMMR/MSS (lub dMMR/MSI-H, lub z mutacjami w genach POLE/POLD1 związanymi z fenotypem ultrahipermutacyjnym (np. TMB > 50 mutacji/Mb), którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub u których wystąpiła progresja choroby w trakcie takiej immunoterapii). Pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H), a także współistniejącą mutację BRAF V600E, w pierwszym etapie leczenia powinni otrzymać immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (np. pembrolizumab lub nivolumab ± ipilimumab), o ile nie była ona wcześniej stosowana. Leczenie w II. i kolejnej linii leczenia uzależnione jest od wcześniej otrzymywanej terapii: a) u pacjentów leczonych uprzednio schematem opartym na oksaliplatynie bez irynotekanu, w kolejnej linii leczenia stosuje się: • FOLFIRI lub irynotekan; • FOLFIRI + bewacyzumab (preferowany) lub FOLFIRI + ziv-afilibercept lub FOLFIRI + ramucyrumab; • irynotekan + bewacyzumab (preferowany) lub Irynotekan + ziv-afilibercept lub irynotekan + ramucyrumab; • u pacjentów z mutacją wild-type w genach KRAS, NRAS i BRAF: - FOLFIRI + (cetuksymab lub panitumumab) - (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan • w ramach terapii ukierunkowanej na mutację BRAF V600E: - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)* - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab) + FOLFOX[^] (kat. 2B)^{^^} b) u pacjentów leczonych uprzednio oksaliplatyną i irynotekaniem w kolejnej linii leczenia stosuje się: • u pacjentów z mutacją wild-type w genach KRAS, NRAS i BRAF: - (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan • w ramach terapii ukierunkowanej na mutację BRAF V600E: - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)* - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab) + FOLFOX[^] (kat. 2B)^{^^} • po wyczerpaniu dostępnych schematów: - frukwintynib; - triflurydyna + typiracyl ± bewacyzumab (schemat z bewacyzumabem preferowany); - regorafenib • opieka paliatywna jako najlepsze leczenie wspomagające c) u pacjentów leczonych uprzednio schematem opartym na irynotekanie bez oksaliplatyny: w kolejnej linii leczenia stosuje się: • FOLFOX lub CAPEOX; • (FOLFOX lub CAPEOX) + bewacyzumab • u pacjentów z mutacją wild-type w genach KRAS, NRAS i BRAF: - (FOLFOX lub CAPEOX**) + (cetuksymab lub panitumumab) - (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan • w ramach terapii ukierunkowanej na mutację BRAF V600E: - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)* - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab) + FOLFOX[^] (kat. 2B)^{^^} d) u pacjentów nieleczonych uprzednio oksaliplatyną lub irynotekaniem w kolejnej linii leczenia stosuje się: • FOLFOX lub CAPEOX • (FOLFOX lub CAPEOX) + bewacyzumab • FOLFIRI lub irynotekan • (FOLFIRI lub irynotekan) + (bewacyzumab (preferowany) lub ziv-afilibercept lub ramucyrumab) • Irynotekan + oksaliplatyna ± bewacyzumab • FOLFIRINOX ± bewacyzumab • u pacjentów z mutacją wild-type w genach KRAS, NRAS i BRAF: - FOLFIRI + (cetuksymab lub panitumumab) - (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan • w ramach terapii ukierunkowanej na mutację BRAF V600E: - enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab) + FOLFOX^ (kat. 2B)^^^ O ile nie wskazano inaczej, powyższe rekomendacje posiadają kategorię 2A. * w drugiej linii leczenia nowotworów z dodatnią mutacją BRAF V600E istnieją dowody z badań III fazy wskazujące na większą skuteczność terapii celowanych w porównaniu z FOLFIRI. ** brak schematu w Polskiej Edycji wytycznych NCCN ver.5.2024. ^ należy zdecydowanie rozważyć przerwanie leczenia oksaliplatyną po 3–4 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku nieakceptowalnej neurotoksyczności), przy jednoczesnym kontynuowaniu pozostałych leków do czasu progresji choroby. Oksaliplatyna może zostać ponownie wprowadzona, jeśli została odstawiona z powodu neurotoksyczności, a nie z powodu progresji choroby. ^^ Schemat leczenia ukierunkowany na mutację BRAF V600E może być stosowany w skojarzeniu z FOLFOX jako kolejna linia terapii, o ile wcześniej nie stosowano leczenia zawierającego oksaliplatynę ani terapii ukierunkowanej na BRAF. <u>Brak schematu w Polskiej Edycji wytycznych NCCN ver.5.2024</u> <i>Kategorie dowodów:</i> <i>Kategoria 1 – Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 3 – Na podstawie jakiegokolwiek poziomu dowodów istnieje poważny sprzeciw NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i>
ESMO v1.3 2025 (Europa)	Leczenie drugiej linii w przerzutowym raku jelita grubego - Leczenie drugiej linii obejmujące lek antyangiogeny w skojarzeniu z chemioterapią powinno być stosowane niezależnie od tego, czy w pierwszej linii podawano bewacyzumab, oraz niezależnie od statusu mutacji RAS i lokalizacji guza pierwotnego [I, A]. - U pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem opartym na oksaliplatynie zaleca się w drugiej linii leczenie oparte na irynotekanie (w schemacie skojarzonym lub w monoterapii) [II, A]. Natomiast pacjenci leczeni w pierwszej linii schematem opartym na irynotekanie mogą otrzymać w drugiej linii leczenie oparte na oksaliplatynie (FOLFOX lub CAPOX), o ile nie ma przeciwwskazań [II, A]. - Bewacyzumab [ESMO-MCBS v2.0: 1] może być łączony z dubletem fluoropirymidynowym zawierającym oksaliplatynę lub irynotekan, w zależności od schematu zastosowanego w pierwszej linii [I, A]. - Aflibercept lub ramucyrumab w skojarzeniu z FOLFIRI mogą być stosowane jako alternatywa dla bewacyzumabu z FOLFIRI u pacjentów z progresją po pierwszej linii leczenia opartej na oksaliplatynie [I, A; dla aflibercept–FOLFIRI: ESMO-MCBS v2.0: 1; dla ramucyrumab–FOLFIRI: ESMO-MCBS v2.0: 1]. - U pacjentów uprzednio leczonych wyłącznie schematem irynotekan–fluoropirymidyna zaleca się zastosowanie FOLFOX4 w skojarzeniu z bewacyzumabem [ESMO-MCBS v2.0: 3] [I, A]. <u>dMMR/MSI-H [ESCAT: I-A]</u> U pacjentów z progresją choroby po pierwszej linii chemioterapii zaleca się zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [ESMO-MCBS v2.0: 3] lub pembrolizumabu [ESMO-MCBS v2.0: 3] [III, B]. <u>Mutacja BRAF V600E [ESCAT: I-A]</u> U pacjentów z uprzednio leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego zaleca się enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem [ESMO-MCBS v2.0: 4] jako preferowaną opcję w drugiej linii leczenia, o ile nie był stosowany w pierwszej linii [I, A]. Leczenie trzeciej i kolejnej linii w przerzutowym raku jelita grubego - Ponowne wprowadzenie pierwotnej terapii indukcyjnej może być rozważone po leczeniu drugiej linii, pod warunkiem, że w trakcie indukcji w pierwszej linii chemioterapii nie doszło do progresji choroby [III, B]. - U pacjentów opornych na irynotekan zaleca się skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem zamiast monoterapii cetuksymabem [II, B]. - Nie zaleca się stosowania alternatywnego przeciwciała anty-EGFR u pacjentów opornych na inne przeciwciała anty-EGFR [I, E]. <u>Mutacja BRAF V600E [ESCAT: I-A]</u> U pacjentów z uprzednio leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego zaleca się stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem [ESMO-MCBS v2.0: 4] jako preferowanej opcji w trzeciej linii leczenia, o ile nie był on wcześniej stosowany [I, A]. Inne opcje leczenia w 3. i kolejnych liniach - Triflurydyna–tipiracyl (TAS-102) [ESMO-MCBS v2.0: 3] jest zalecana u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz – jeśli dostępne – lekami biologicznymi, lub może być stosowana we wcześniejszych liniach po niepowodzeniu schematów opartych na oksaliplatynie i irynotekanie, zależnie od lokalnych wskazań rejestracyjnych [I, A]. Należy rozważyć dodanie bewacyzumabu do triflurydyny–tipiracylu w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia, jeśli jest dostępny [I, A; triflurydyna–tipiracyl–bewacyzumab: ESMO-MCBS v2.0: 4]. - Regorafenib [ESMO-MCBS v2.0: 1] jest zalecany u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz – jeśli dostępne – lekami biologicznymi, lub może być stosowany we

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	wcześniejszych liniach po niepowodzeniu schematów opartych na oksaliplatynie i irynotekanie, zależnie od lokalnych wskazań rejestracyjnych [I, A]. Frukwininty [ESMO-MCBS v2.0: 3] należy rozważyć u pacjentów uprzednio leczonych dostępnymi standardowymi terapiami, w tym schematami opartymi na fluoropirymidynach, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anti-VEGF oraz anti-EGFR, u których doszło do progresji lub którzy nie tolerują leczenia triflurydyną–tipiracylem albo regorafenibem [I, A]. <u>Jakość dowodów</u> I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych. II – dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych. III – dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych. IV – dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych. V – dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów. <u>Siła zalecenia</u> A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znaczącej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie. B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie. C – niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie. D – dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania. E – silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania
ASCO 2022	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego <u>Pacjenci z mutacją BRAF V600E</u> <i>Rekomendacja 4.1</i> Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem powinien być stosowany wśród pacjentów z uprzednio leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia (Typ: rekomendacja oparta na dowodach; korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła rekomendacji: silna). <i>Rekomendacja 2.1</i> <u>dMMR/MSI-H</u> Pembrolizumab powinien być stosowany jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) lub z defektem mechanizmów naprawy niedopasowań (dMMR) (Typ: rekomendacja oparta na dowodach; korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła rekomendacji: silna).

* Polska adaptacja wytycznych NCCN (5.2024); PTOK informuje na swojej stronie internetowej o opracowaniu Polskiej Edycji wytycznych NCCN (wersja 5.2024) dotyczących raka jelita grubego oraz udostępnia odnośnik do ich treści. Wytyczne te stanowią adaptację zaleceń NCCN do warunków polskiej praktyki klinicznej.

Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ESMO – European Society for Medical Oncology; ASCO – American Society of Clinical Oncology; CRC – rak jelita grubego; mCRC – przerzutowy rak jelita grubego; pMMR – prawidłowy system naprawy niedopasowań DNA; dMMR – defekt systemu naprawy niedopasowań DNA; MSS – stabilność mikrosatelitarna; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna; KRAS/NRAS/BRAF – geny kodujące białka szlaku sygnałowego RAS/RAF; BRAF V600E – mutacja punktowa w genie BRAF (zamiana waliny na kwas glutaminowy w pozycji 600); ICI – inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego; FOLFOX – fluorouracyl (5-FU) + leukoworyna (kwas folinowy) + oksaliplatyna; CAPEOX – kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFIRI – fluorouracyl (5-FU) + leukoworyna + irynotekan; FOLFIRINOX – fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna; TAS-102 – triflurydyna/tipiracyl; anti-VEGF – leki antyangiogenne hamujące czynnik wzrostu śródbłonna naczyń; anti-EGFR – przeciwciała przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
FOLFIRI + aflibercept	Brak spójności AE z AKL. W AKL porównanie pośrednie przeprowadzono jedynie względem FOLFIRI. Brak analizy porównawczej wnioskowanej technologii ze wskazanymi przez Wnioskodawcę komparatorami. Niemniej, w AE, oprócz wyników porównania enkorafenibu + cetuksymabu vs. FOLFIRI zawartymi w AKL, wykorzystano różnice skuteczności w modelowaniu dla porównań z: - FOLFOX, - FOLFIRI + bewacyzumab, - FOLFOX + bewacyzumab, - FOLFIRI +aflibercept, - triflurydyna + typiracyl, - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; - regorafenib	<i>Terapia stosowana u chorych w 2. linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.</i>	Wybór wnioskodawcy jest zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi. Komentarz przedstawiono poniżej.
Triflurydyna + typiracyl	(brak porównania Braftovi z ww. schematami w ramach AKL).	<i>Terapia stosowana u chorych w 2. i kolejnych liniach po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.</i>	
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	W analizie BIA uwzględniono BRAFTOVI w skojarzeniu z cetuksymabem w kontekście przejmowania udziałów od komparatorów wskazanych przez Wnioskodawcę	<i>Terapia stosowana u chorych w 2. i kolejnych liniach leczenia na podstawie danych pochodzących z katalogu chemioterapii oraz wytycznych klinicznych.</i>	
FOLFIRI			
FOLFOX			
FOLFIRI + bewacyzumab			
FOLFOX + bewacyzumab			
Regorafenib		<i>Terapia wskazana przez eksperta klinicznego w leczeniu 3. albo kolejnych linii oraz refundowana ze środków publicznych.</i>	
Frukwintynib	Komentarz przedstawiono poniżej.	<i>W monoterapii w 3. albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem (w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem) lub regorafenibie lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Refundowany ze środków publicznych.</i>	

Ankietowana przez Agencję ekspert kliniczna, dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazała, że aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E w drugiej lub kolejnej linii leczenia jest schemat FOLFIRI + aflibercept oraz triflurydyna + typiracyl (Lonsurf). Ekspert wskazała również schemat XELOX/XELIRI (schemat XELOX wymieniany jest w wytycznych klinicznych NCCN).

Ponadto, ankietowana ekspertka wskazała również, że *brak możliwości zastosowania terapii opartej o leczenie anty BRAF z cetuximabem w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600E, gdyż w tej grupie chorych, jeśli nie ma wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej pozostaje jedynie wybór o mniejszej efektywności tj. FOLFOX, FOLFIRI, LONSURF ewentualnie FOLFIRI z afiberceptem.*

Ankietowany przez Agencję dr n.med. Wiesław Bal wskazał, że technologiami alternatywnymi w II. linii leczenia mCRC jest chemioterapia ± lek antyangiogeny oraz leczenie objawowe po I. linii.

Dodatkowo, Agencja w piśmie DWOK.4131.1.2026.8.KG ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazała na konieczność przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii z niwolumabem + ipilimumabem. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił uzasadnienie braku przeprowadzenia takiej analizy, wskazując, że *nawet jeśli w populacji BRAF V600E występuje pewien odsetek MSI-H/dMMR, nie oznacza to automatycznie, że w analizie technologii ukierunkowanej na BRAF V600E należy konstruować porównanie z immunoterapią MSI-H/dMMR jako równorzędnym komparatorem. Prowadziłoby to do metodologicznie niepoprawnego zestawienia technologii przeznaczonych do innych algorytmów leczenia.* Mając na uwadze przedstawioną argumentację oraz

aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z mutacją BRAF V600E, stanowisko w zakresie braku przedmiotowego porównania uznaje się za akceptowalne.

W zakresie spójności komparatorów przyjętych w analizach, należy wskazać, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził jedynie porównanie pośrednie enkorafenibu + cetuksymabu vs. schemat FOLFIRI. Ze względu na *brak badań spełniających kryteria umożliwiające wykonanie porównania pośredniego w populacji BRAF V600E*, nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi wskazanymi technologiami alternatywnymi (Tabela 6). W ramach analizy ekonomicznej, dla komparatorów (oprócz FOLFIRI) przyjęto założenie dot. *równoważności skuteczności ze schematem FOLFIRI lub transfer danych z badań w populacjach zbliżonych*. Wnioskodawca wskazał, że *model ekonomiczny nie generuje nowych dowodów klinicznych – w przypadku braku danych w AKL przyjęto neutralne założenia modelowe, które nie stanowią wnioskowania o przewadze klinicznej którejkolwiek z technologii*. Wpływ części przyjętych założeń przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Szczegóły przedstawiono w odpowiedzi Wnioskodawcy na pismo DWOK.4131.1.2026.8.KG.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym względem zdefiniowanych komparatorów.

Kryteria selekcji badań dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Pacjenci bez mutacji BRAF. Badania na zdrowych ochotnikach. Mała liczebność próby, tj. liczba pacjentów z ocenianą mutacją poniżej 20 osób w obu porównywanych ramionach leczenia	-
Interwencja	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodne z ChPL Braftovi, ChPL Erbitux oraz zapisami PL B.4.	Preparat enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Enkorafenib stosowany w skojarzeniu z inną substancją niż cetuksymab.	-
Komparatory	- FOLFIRI (kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan); - FOLFOX (kwas folinowy + fluorouracyl + oksaliplatyna); - FOLFIRI + bewacyzumab; - FOLFOX + bewacyzumab; - FOLFIRI + aflibercept; - triflurydyna + typiracyl; - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; - regorafenib; - frukwintynib.	Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na niewłaściwe ramiona leczenia.	-
Punkty końcowe	Skuteczność: - przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival); - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate). Bezpieczeństwo: - zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	- Badania randomizowane z grupą kontrolną. - Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).	- Opisy przypadków. - Odpowiedzi/komentarze na badania. - Badania pogładowe. - Badania retrospektywne.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). • Analizy post-hoc, które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji.	• Badania opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (brak pełnej publikacji z wynikami badania). • Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. • Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). • Analizy post hoc, które nie dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji/analizy post-hoc badań niewłączonych do przeglądu/analizy post-hoc subpopulacji, które nie odpowiadają wnioskowanej populacji.	
Inne kryteria	-	-	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem względem zdefiniowanych komparatorów.

Na potrzeby porównania pośredniego, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT umożliwiające porównanie ze schematem FOLFIRI:

- 1 badanie dla ocenianej interwencji porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem vs. FOLFIRI z cetuksymabem lub irynotekan z cetuksymabem w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego i mutacją BRAF:
 - BEACON (publikacje: Kopetz 2019; Tabernero 2021; Tabernero 2021a; Taieb 2022; Kopetz 2022)
- 1 badanie porównujące skuteczność stosowania panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego (mutacja BRAF występowała 45/421 pacjentów (10,7%):
 - Peeters 2015:

Porównanie przeprowadzono metodą Buchera, przy uwzględnieniu następujących założeń:

- równoważność FOLFIRI i irynotekanu (brak różnic IS pod względem OS i PFS w badaniu BEACON);
- równoważność cetuksymabu i panitumumabu (na podstawie raportu NICE [TA439] dotyczącego panitumumabu);
- równoważność schematu panitumumabu + FOLFIRI vs. FOLFIRI (brak IS różnic w OS i PFS dla populacji z mutacją BRAF z badania Peeters 2015).

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie ocenianego schematu względem pozostałych technologii opcjonalnych tj. FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, regorafenib, frukwintynib. Jako przyczyny wnioskodawca wskazuje m.in. brak danych dla subpopulacji z mutacją BRAF lub niewystarczającą liczebność tej grupy pacjentów w odnalezionych badaniach.

Pozostałe publikacje

Do przeglądu włączono 3 przeglądy systematyczne: Aiman 2024, Ansab 2025, García-Alfonso 2022 oraz 1 przegląd zidentyfikowany na stronie agencji HTA: NICE 2020.

Dodatkowo do przeglądu włączono 7 badań z zakresu efektywności praktycznej enkorafenibu (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem: Ambrosini 2024, Boccaccino 2022, Fernandez-Montes 2024, Gallois 2024, Germani 2024, Vetere 2025, Zwart 2024.

W niniejszej analizie odstąpiono od prezentacji wyników badań skuteczności praktycznej, w których nie raportowano odrębnych danych dla analizowanej interwencji, tj. schematu enkorafenib + cetuksymab

stosowanego bez inhibitora MEK (binimetynibu). Uwzględniano wyłącznie te publikacje, które umożliwiały jednoznaczną identyfikację wyników dla terapii dwulekowej.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy. Porównanie pośrednie zostało opisane w rozdziałach 4 i 5 AKL wnioskodawcy. Badania efektywności praktycznej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BEACON (Kopetz 2019; Tabernero 2021; Tabernero 2021a; Taieb 2022 AE; Kopetz 2022 QoL) Źródło finansowania: Array BioPharma	Badanie 3 fazy: Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramiennie <u>Interwencja</u> Encofafenib + cytuksymab <u>Komparator</u> FOLFIRI + cetuksymab lub irynotekan + cytuksymab <u>Czas obserwacji</u> Mediana czasu obserwacji: 12,8 m-ca Okres obserwacji: analiza skuteczności V 2017 – VIII 2019 analiza bezpieczeństwa: follow-up: 6 mies. <u>Hipoteza</u> Superiority	Interwencja: enkorafenib + cytuksymab Komparator: FOLFIRI + cetuksymab lub irynotekan + cytuksymab; N=221 W badaniu uwzględniono również ramię encofafenib + bimenitynib+ cytuksymab, które nie stanowi przedmiotu niniejszej analiz. Dawkowanie: <u>Encofafenib + cytuksymab</u> • enkorafenib: 300 mg doustnie raz na dobę, • cetuksymab: 400 mg/m² powierzchni ciała dawka początkowa, następnie 250 mg/m² raz w tygodniu. <u>Grupa kontrolna (wybór badacza):</u> • cetuksymab: 400 mg/m² powierzchni ciała dawka początkowa, następnie 250 mg/m² raz w tygodniu, oraz jeden z poniższych schematów: • irynotekan: 180 mg/m² w dniach 1. i 15., lub • schemat FOLFIRI: ○ kwas folinowy: 180 mg/m² w dniach 1. i 15., ○ fluorouracyl: 400 mg/m² dawka początkowa, następnie 1200 mg/m² na dobę przez 2 dni (dni 1.–2. oraz 15.–16.), ○ irynotekan: 180 mg/m² w dniach 1. i 15. • leczenie prowadzono w cyklach 28-dniowych. <u>Pacjenci włączeni i utraceni w badaniu</u> Grupa enkorafenib + cetuksymab • Randomizowani: 220 • Nie rozpoczęło leczenia: 4 (1,8%) • Przerwano leczenie: 186 (84,5%) • Najczęstsza przyczyna przerwania: progresja choroby – 145 (65,9%) Grupa kontrolna: • Randomizowani: 221 • Nie rozpoczęło leczenia: 28 (12,7%) • Przerwano leczenie: 186 (84,2%) • Najczęstsza przyczyna przerwania: progresja choroby – 123 (55,7%)	<u>Kryteria włączenia</u> • Wiek ≥ 18. • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium przerzutowym. • Obecność mutacji BRAFV600E. • Możliwość dostarczenia odpowiedniej ilości reprezentatywnej próbki do potwierdzenia statusu mutacji BRAF i KRAS w laboratorium centralnym. • Możliwość otrzymywania cetuksymabu zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu genu RAS. • Progresja choroby po 1 lub 2 wcześniejszych schematach leczenia w stadium przerzutowym: Uwagi: ○ Nawrót choroby w trakcie leczenia adjuwantowego lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu był uznawany za chorobę w stadium przerzutowym. ○ Leczenie podtrzymujące stosowane w stadium przerzutowym nie było uznawane za odrębny schemat leczenia. • Obecność choroby mierzalnej lub niemierzalnej, ale możliwej do oceny wg RECIST v1.1. • ECOG PS = 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego w badaniu przesiewowym, nerek, wątroby, serca. • Zdolność do przyjmowania leków doustnie. • Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania. • Pacjentki: po menopauzie ≥ 1 rok, po sterylizacji chirurgicznej ≥ 6 tygodni lub zobowiązane do stosowania skutecznej antykoncepcji (≥ 99% skuteczności). <u>Kryteria wykluczenia</u> • Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem RAF, inhibitorem MEK, cetuksymabem, panitumumabem lub innymi inhibitorami EGFR. • Nadwrażliwość lub wcześniejsza nietolerancja irynotekanu.	Pierwszorzędowe: • OS dla porównania enkorafenib + CTX vs. ramię kontrolne. • ORR porównania enkorafenib + CTX vs. ramię kontrolne, oceniany przez niezależny komitet centralny. Pozostałe • OS dla wszystkich pozostałych porównań. • PFS oceniane przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • ORR oceniane przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • DOR oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • Czas do odpowiedzi oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • Jakość życia. • Bezpieczeństwo i tolerancja.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Objawowe przerzuty do mózgu. - Choroba opon mózgowo-rdzeniowych. - Wywiad lub aktualne cechy RVO albo czynniki ryzyka RVO. - Stosowanie leków/suplementów ziołowych lub jakichkolwiek leków czy pokarmów będących silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP3A4/5) ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia badanym. - Wywiad w kierunku ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki. - Przewlekła choroba zapalna jelit lub choroba Leśniowskiego-Crohna wymagająca interwencji medycznej ≤ 12 miesięcy przed randomizacją. - Zaburzenia funkcji sercowo-naczyniowych lub istotne choroby układu krążenia. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia. - Zaburzona funkcja wątroby – klasa B lub C wg Child-Pugh. - Zaburzona funkcja przewodu pokarmowego lub choroby mogące znacząco zmieniać wchłanianie enkorafenibu lub binimetynibu. - Inny nowotwór współistniejący lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat. - Wywiad w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub naczyniowo-mózgowych ≤ 6 miesięcy przed leczeniem. - Współistniejące choroby nerwowo-mięśniowe mogące powodować podwyższenie CK. - Leczenie którymkolwiek z poniższych: - Chemioterapia cykliczna w okresie krótszym niż jeden pełny cykl leczenia przed rozpoczęciem terapii badanej. - Terapia biologiczna przed rozpoczęciem terapii badanej. - Leczenie bewacyzumabem lub afliberceptem ≤ 3 tygodnie przed rozpoczęciem terapii badanej. - Radioterapia obejmująca > 30% szpiku kostnego. - Utrzymujące się działania niepożądane ≥ stopień 2 wg CTCAE po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. - Znana historia zakażenia HIV. - Aktywne zakażenie HBV lub HCV.	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Znana historia zespołu Gilberta lub obecność genotypów: UGT1A16/6, UGT1A128/28, UGT1A16/28. - Przeciwwskazanie do stosowania 5-FU lub kwasu folinowego (FA). - Przeciwwskazanie do stosowania cetuksymabu lub irinotekanu w planowanych dawkach. - Aktualne leczenie lekiem (innym niż miejscowy), który jest silnym inhibitorem CYP3A4. - Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego. - Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe choroby somatyczne/psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne. - Ciąża lub karmienie piersią.	
Peeters 2015 Źródło finansowania Agmen	Badanie 3 fazy: Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte <u>Interwencja</u> panitumumab + FOLFIRI <u>Komparator</u> FOLFIRI <u>Czas obserwacji</u> Średni czas trwania leczenia wyniósł około 6,2 miesiąca w grupie otrzymującej panitumumab + FOLFIRI oraz 4,7 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie FOLFIRI. Maksymalny czas obserwacji wynosił 33 miesiące. <u>Hipoteza</u> Superiority	<u>Interwencja</u> Pani + FOLFIRI; N = 591, w tym 22 osoby z mutacją BRAF <u>Komparator</u> FOLFIRI; N = 595, w tym 23 osoby z mutacją BRAF <u>Dawkowanie:</u> <u>Panitumumab + FOLFIRI</u> Panitumumab w postaci infuzji dożylną (IV) w dawce 6 mg/kg plus standardowa chemioterapia (FOLFIRI) składająca się z 5-fluorouracylu (5-FU), leukoworyny i irinotekanu. Leczenie podawano cyklicznie co dwa tygodnie. <u>FOLFIRI:</u> Chemioterapię FOLFIRI rozpoczęto w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia, stosując następujące dawki początkowe: irinotekan 180 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² racemat (lub 200 mg/m² l-leukoworyna), 5-FU w bolusie 400 mg/m², 5-FU w infuzji 2400 mg/m². Leczenie podawano cyklicznie co dwa tygodnie. <u>Pacjenci, którzy nie ukończyli badania:</u> - Panitumumab + FOLFIRI: 121/591 (ok. 20%) - FOLFIRI: 105/595 (ok. 18%)	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat. - Rozpoznanie przerzutowego raka jelita grubego. - Jedyny schemat chemioterapii w przypadku mCRC, składający się z chemioterapii pierwszego rzutu opartej na 5-FU. - Postęp choroby udokumentowany radiologicznie. - Co najmniej 1 mierzalna zmiana jednowymiarowo o wielkości co najmniej 20 mm zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. - Status ECOG = 0, 1 lub 2. - Tkanka nowotworowa zatopiona w parafinie pochodząca z guza pierwotnego lub przerzutów, dostępna do analiz centralnych. - Właściwe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, nerek i wątroby. - Negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 72 godzin od rejestracji. - Inne kryteria określone w protokole. <u>Kryteria wykluczenia</u> - Obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). - Historia innego nowotworu pierwotnego w ciągu 5 lat od randomizacji. - Wcześniejsza terapia irinotekaniem. - Wcześniejsza terapia przeciwciałami przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub leczenie małocząsteczkowymi inhibitorami EGFr.	Pierwszorzędowe: - Przeżycie całkowite (OS) - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Pozostałe: - Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• Udział pacjenta w badaniu klinicznym z zastosowaniem jakiegokolwiek środka badawczego lub terapii w okresie 30 dni przed randomizacją. • Znana alergia lub nadwrażliwość na irynotekan, 5-FU lub leukoworynę. • Historia lub dowody śródmiąższowej choroby płuc w wyjściowym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. • Aktywna choroba zapalna jelit lub inna choroba jelit powodująca przewlekłą biegunkę. • Pozytywne wyniki testów na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), ostrego lub przewlekłego aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). • Poważna operacja w ciągu 28 dni od randomizacji lub drobny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni od randomizacji. • Ciąża lub karmienie piersią. • Kobieta lub mężczyzna w wieku rozrodczym, którzy nie wyrażają zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych lub abstynencję seksualną w trakcie badania oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku (kobiety) lub przez 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki badanego leku (mężczyźni). • Inne kryteria określone w protokole.	

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, EMBASE w dniu 18.02.2026 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych (BEACON oraz Peeters 2015) z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2). Badanie BEACON uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie punktów końcowych (OS i PFS), natomiast Peeters 2015, z uwagi na analizę ograniczoną do subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, oceniono jako badanie o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego.

Opracowania wtórne oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Przegląd Garcia-Alfonso 2022 oceniono jako umiarkowanej jakości, ze względu na brak informacji dotyczących źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Opracowania Ansab 2025, Aiman 2024 oraz NICE 2020 oceniono jako niskiej jakości z powodu braków w domenie krytycznej, tj. nieprzedstawienia listy badań wykluczonych z przeglądu, a dodatkowo w opracowaniach Aiman 2024 oraz NICE 2020 stwierdzono brak informacji o protokole, według którego przeprowadzono przegląd systematyczny.

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono w aneksie 12 AKL wnioskodawcy

Ocena heterogeniczności

Wnioskodawca przeprowadził ocenę heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej w oparciu o wytyczne AOTMiT oraz Cochrane Collaboration:

- W zakresie metodologicznym, badanie BEACON było badaniem randomizowanym, otwartym, fazy III, z centralną, zaślepioną oceną PFS i ORR, natomiast Peeters 2015 obejmowało retrospektywną analizę mutacji BRAF w podgrupie pacjentów z dzikim typem KRAS, co wprowadza różnice w sposobie definiowania populacji i ryzyko błędu.
- W zakresie klinicznym, populacja pacjentów z mutacją BRAF w BEACON obejmowała całą analizowaną populację (n = 441), natomiast w Peeters 2015 mutacje BRAF występowały tylko w niewielkiej subpopulacji (10,7%; n = 45). W badaniu Peeters pacjenci byli leczeni w drugiej linii, a w BEACON uwzględniono zarówno drugą, jak i trzecią linię leczenia, choć większość stanowili pacjenci II linii. Brak pełnych danych demograficznych dla subpopulacji z mutacją BRAF w badaniu Peeters 2015, co utrudnia ocenę porównywalności populacji.
- Heterogeniczność statystyczna wynika przede wszystkim z różnic w liczebności subpopulacji z mutacją BRAF.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdział 8):

- *Badanie BEACON zostało specjalnie zaprojektowane i miało odpowiednią moc statystyczną do oceny różnic w skuteczności leczenia w całej populacji pacjentów z mutacją BRAF-MT, natomiast analiza wyników dla tej grupy chorych w badaniu Peeters 2015 miała charakter eksploracyjny. Badanie to nie było stratyfikowane pod kątem mutacji BRAF ani nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia różnic w skuteczności leczenia w tej podgrupie pacjentów. Dodatkowo, populacja pacjentów z mutacją BRAF w badaniu Peeters 2015 była około 10-krotnie mniejsza (N=45) w porównaniu do badania BEACON (N=441), co czyni szacunki wyników porównawczych obciążonymi niepewnością.*
- *W przypadku badania Peeters 2015, wynik HR zarówno dla OS jak i PFS raportowano dla porównania FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI. W ramach niniejszej analizy, na użytek porównania pośredniego konieczne było wykorzystanie wartości HR oszacowanych dla odwrotnego porównania, tj. FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab. W związku z powyższym konieczne było samodzielne oszacowanie HR z zastosowaniem metody odwrócenia ilorazu hazardów. Odwracanie HR (A vs B → B vs A) jest w pełni poprawne matematycznie i często używane do ujednolicania analiz. Pozwala na prezentację wyników w taki sposób, by „punktem odniesienia” był ten lek, który nas interesuje (np. interwencja zamiast komparatora).*
- *W badaniu Peeters 2015 nie raportowano oddzielnych danych bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z mutacją BRAF. Autorzy przedstawili profil bezpieczeństwa jedynie dla całej populacji badania, w której pacjenci z mutacją BRAF stanowili około 11% ogółu. W związku z brakiem danych wyszczególnionych dla subpopulacji BRAF-mutant nie było możliwe przeprowadzenie rzetelnego pośredniego porównania dotyczącego bezpieczeństwa pomiędzy schematem enkorafenib + cetuksymab a FOLFIRI ani*

przygotowanie tabelarycznego zestawienia zdarzeń niepożądanych odnoszącego się wyłącznie do pacjentów BRAF-mutant.

Komentarz analityków Agencji:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy (AKL rozdział 8):

- Brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat leczenia z technologiami opcjonalnymi zidentyfikowanymi w APD.
- W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko jedno badanie, które wykorzystano na użytek porównania wnioskowanego schematu leczenia z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. schematem FOLFIRI (badanie Peeters 2015). Porównania pośrednie charakteryzują się niższą wiarygodnością wyników, m.in., ze względu na heterogeniczność porównywanych populacji. Analiza heterogeniczności wskazuje, że istnieją różnice kliniczne, metodologiczne i statystyczne pomiędzy badaniami BEACON a Peeters 2015, szczególnie w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.
- Heterogeniczność kliniczna: różnice w linii leczenia, brak pełnych danych demograficznych dla subpopulacji BRAF-mutant w badaniu Peeters 2015.
- Heterogeniczność metodyczna: ograniczone dane dla subpopulacji BRAF-mutant zwiększają niepewność wyników ITC.
- Heterogeniczność statystyczna: niewielka liczebność subpopulacji BRAF-mutant w Peeters 2015 ogranicza precyzję szacunków i utrudnia generalizację wyników.
- Pomimo tych ograniczeń, przeprowadzone porównanie pośrednie (ITC) stanowi jedyne możliwe źródło wniosków dotyczących porównania enkorafenibu + cetuksymabu względem jednego z uwzględnionych komparatorów. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwzględnieniem opisanych źródeł heterogeniczności, jednak jest to jedyne dostępne porównanie we wnioskowanej populacji pacjentów.
- Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z następującymi technologiami opcjonalnymi: FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; regorafenib i frukwintynib. W przypadku wyżej wymienionych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiałyby wykonanie porównania pośredniego. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych.

Komentarz analityków Agencji:

1. W badaniu BEACON CRC wyniki skuteczności enkorafenibu z cetuksymabem raportowano dla całej populacji pacjentów leczonych w 2+ linii. Nie przedstawiono kompletnych wyników OS i PFS w podgrupie pacjentów leczonych w ≥ 3 linii terapii. W konsekwencji brak jest wiarygodnych danych dot. skuteczności technologii wnioskowanej w ściśle zdefiniowanej populacji 3. linii leczenia oraz skonstruowanie porównań z komparatorami stosowanymi głównie od 3. linii (regorafenib, frukwintynib).
2. Pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po leczeniu adjuwantowym po resekcji chirurgicznej, zostali włączeni do ogólnej populacji randomizowanej. Nie przeprowadzono jednak odrębnej analizy skuteczności ani bezpieczeństwa dla tej podgrupy. W związku z tym nie są dostępne oddzielne wyniki dotyczące pacjentów z nawrotem po leczeniu uzupełniającym.
3. Wnioskodawca powołuje się na badania Ambrosini 2024 oraz Vetere 2025, jednak publikacje te nie dostarczają specyficznych danych dla analizowanej interwencji, tj. odrębnych wyników dla schematu enkorafenib + cetuksymab. Przedstawione wyniki odnoszą się do populacji leczonej różnymi wariantami terapii (np. z lub bez binimetynibu), co ogranicza możliwość bezpośredniego wnioskowania o skuteczności wyłącznie podwójnej terapii będącej przedmiotem analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla jednego z komparatorów (schemat FOLFIRI) metodą Buchera. Dla pozostałych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Porównanie pośrednie enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI

Porównanie pośrednie w zakresie skuteczności leczenia możliwe było do przeprowadzenia w zakresie dwóch punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 61% ($p=0,0121$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS): enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI (Wg AKL wnioskodawcy)

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	p
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab						
BEACON	220	9,3 (8,0; 11,3)	221	5,9 (5,1; 7,1)	0,61 (0,48; 0,77)	b.d.
FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab						
Peeters 2015	23	4,7	22	5,7	1,56 (0,78; 3,13)	b.d.
Porównanie pośrednie					0,39 (0,19; 0,81)	0,0121

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. – brak danych.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z IS redukcją ryzyka progresji o 70% ($p=0,0036$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS): enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI (Wg AKL wnioskodawcy)

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	p
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab						
BEACON	220	4,3 (4,1; 5,4)	221	1,5 (1,5; 1,9)	0,44 (0,35; 0,55)	b.d.
FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab						
tddPeeters 2015	23	1,8	22	2,5	1,45 (0,67; 3,13)	b.d.
Porównanie pośrednie					0,30 (0,14; 0,68)	0,0036

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. – brak danych.

W przypadku badania Peeters 2015, nie raportowano danych z zakresu jakości życia, dlatego niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Opracowania wtórne

Aiman 2024

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów BRAF u pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF. Wyniki dotyczące schematu enkorafenib + cetuksymab zaprezentowano na podstawie badania BEACON (Kopetz 2019). Schemat ten wykazał wyższe wartości mediany OS (8,4 vs 5,4 mies.), PFS (4,2 vs 1,8 mies.) oraz wyższy ORR (20% vs 2%) w porównaniu z terapią kontrolną (cetuksymab + irynotekan / FOLFIRI).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Skuteczność schematów leczenia w raku jelita grubego z mutacją BRAF (Aiman 2024)

Schemat leczenia	Mediana OS	Mediana PFS	ORR	CR	PR	PD	SD
enkorafenib + Cetuksymab	8,4 mies.	4,2 mies.	23/113 (20%)	6/113 (5%)	17/113 (15%)	8/113 (7%)	61/113 (54%)
Cetuksymab + Irinotekan / Cetuksymab + FOLFIRI	5,4 mies.	1,5 mies.	2/107 (2%)	0/107	2/107 (2%)	36/107 (34%)	31/107 (29%)

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, FOLFIRI – schemat chemioterapii obejmujący kwas folinowy, fluorouracyl oraz irinotekan, OS – przeżycie całkowite, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, PD – progresja choroby, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby.

Ansab 2025

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E.

Do analizy włączono 9 badań: 3 randomizowane, 1 nierandomizowane wczesnej fazy oraz 5 kohortowych badań z praktyki klinicznej. Analiza objęła łącznie 1063 pacjentów.

Średnie łączne przeżycie całkowite wyniosło 8,7 miesiąca (95% CI: 6,7–12,0), a odsetki przeżycia po 6, 12 i 18 miesiącach wynosiły odpowiednio 65%, 35% i 18%. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI: 2,8–4,6). Łączny odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 25% (95% CI: 22–30%), w tym 22% odpowiedzi częściowych i 2% całkowitych. Kontrolę choroby uzyskano u 67% pacjentów (95% CI: 58–76%).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie wyników oraz porównanie z wynikami badania BEACON w raku jelita grubego z mutacją BRAF (Ansab 2025)

Punkt końcowy	Liczba badań (pacjentów)	Wynik (95% CI)	Porównanie: II/III linia – ramię enkorafenib + cetuksymab (BEACON)
Mediana OS (miesiące)	5 (741)	8,74 (6,65–12,02)	8,4 (7,5–11,0)
Mediana PFS (miesiące)	5 (600)	3,68 (2,82–4,61)	4,2 (3,7–5,4)
ORR (%)	8 (791)	25 (22–30)	20
PR (%)	5 (579)	22 (16–29)	15
CR (%)	5 (579)	2 (1–5)	5
DCR (%)	4 (435)	67 (58–76)	Nie raportowano
SD (%)	5 (579)	43 (34–53)	54
PD (%)	5 (579)	22 (12–36)	7

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, DCR – odsetek kontroli choroby OS – przeżycie całkowite, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, PD – progresja choroby, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby.

García-Alfonso 2022

Celem przeglądu było zidentyfikowanie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, w tym terapii celowanych z inhibitorami BRAF i MEK. Przeprowadzono dwa systematyczne przeglądy literatury (RCT i badania obserwacyjne), obejmujące wszystkie linie leczenia oraz opublikowane dane z lat 2016–2020. Analizowano schematy leczenia obejmujące enkorafenib + cetuksymab ± binimetynib, inhibitory BRAF w monoterapii, chemioterapię (FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX) oraz leczenie wspomagające.

Najbardziej wiarygodne dane pochodzą z randomizowanego badania fazy III BEACON, obejmującego pacjentów uprzednio leczonych systemowo.

Wyniki dla enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wykazały:

- ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi): 20% w medianie obserwacji 7,8–13,8 miesiąca,
- PFS (przeżycie wolne od progresji): 4,2 miesiąca (7,8 mies.) i 4,2–4,5 miesiąca (13,8 mies.),
- OS (przeżycie całkowite): 8,4 miesiąca (7,8 mies.) i 9,3 miesiąca (13,8 mies.).

Wyniki wskazują, że enkorafenib + cetuksymab znacząco poprawia odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w porównaniu do standardowej terapii (cetuksymab + FOLFIRI), co czyni tę kombinację obecnie najskuteczniejszą opcją w tej populacji pacjentów.

Badania efektywności praktycznej**Boccaccino 2022**

Badanie miało charakter wieloośrodkowej analizy typu RWE i obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, leczonych w 21 ośrodkach we Włoszech w ramach programu wczesnego dostępu. Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanej opartej na enkorafenibie i cetuksymabie, stosowanej w schemacie dwulekowym lub trójkowym (z dodatkiem binimetynibu), u chorych uprzednio leczonych.

W badaniu porównywano dwa schematy: enkorafenib + cetuksymab (schemat dwulekowy) oraz enkorafenib + cetuksymab + binimetynib (schemat trójkowy).

Do analizy włączono 133 pacjentów, z czego 97 (73%) otrzymywało schemat dwulekowy, a 36 (27%) trójkowy. Choć badanie miało charakter porównawczy, nie było zaplanowane do formalnego testowania różnic między schematami. W publikacji przedstawiono wyniki całej kohorty oraz podano wartości liczbowe dla ramienia dwulekowego, natomiast nie wykazano istotnej przewagi skuteczności dodania binimetynibu.

Dla schematu dwulekowego odnotowano: ORR: 17%, DCR: 65%, medianę PFS: 4,6 miesiąca, medianę OS: 7,2 miesiąca.

Badanie potwierdza dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem przedstawione w badaniu BEACON w rzeczywistej wieloośrodkowej kohorcie pacjentów z wcześniej leczonym mCRC z mutacją BRAF.

Fernandez-Montes 2024

Badanie CONFIDENCE było retrospektywną analizą rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii enkorafenib + cetuksymab (EC) stosowanej w drugiej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E. Do badania włączono 81 pacjentów leczonych w ośrodkach w Hiszpanii, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 5 miesięcy przed rozpoczęciem analizy.

Mediana wieku chorych wynosiła 66,1 roku, a 65% pacjentów miało chorobę przerzutową obecną w momencie rozpoznania. Po medianie obserwacji 9,7 miesiąca mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,6 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) 5,0 miesiące. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 32,1%, a odsetek kontroli choroby (DCR) 65,4%. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 5,8 miesiąca. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki badania CONFIDENCE (Fernandez-Montes 2024)

Najlepsza odpowiedź na leczenie	
CR n (%)	1 (1,2)
PR n (%)	25 (30,9)
SD n (%)	27 (33,3)
PD n (%)	24 (29,6)
Nie można ocenić	4 (4,9)
ORR, n (95% CI)	32,1 (22,2-43,4)
DCR, % (95% CI)	65,4 (54,0-75,7)
OS, mediana (95% CI), miesiące	12,6 (8,0-17,3)
PFS, mediana (95% CI), miesiące	5,0 (3,8-6,2)

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, DCR – wskaźnik kontroli choroby, ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej, OS – przeżycie całkowite, PFS – czas przeżycia bez progresji choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, EC – enkorafenib + cetuksymab.

Wyniki badania CONFIDENCE potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa schematu enkorafenib + cetuksymab w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, pozostając spójne z rezultatami badania rejestracyjnego BEACON.

Gallois 2024

Badanie retrospektywne, obejmujące 201 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E leczonych enkorafenibem i cetuksymabem +/- binimetynib.

180 pacjentów (89,6%) otrzymało terapię dwulekową (enkorafenib + cetuksymab), a 21 pacjentów (10,4%) otrzymało terapię trójkową (enkorafenib + cetuksymab + binimetynib). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali dwulekową terapię.

Tabela 14. Wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności w przypadku stosowania enkorafenibu i cetuksymabu w 2 linii leczenia (Gallois 2024)

Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności	enkorafenib + cetuksymab (n = 180), n (%)
CR	1 (0,6)
PR	49 (31,4)
OR	50 (32,0)
SD	58 (37,2)
DC	108 (69,2)
PD	48 (30,8)

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, PR – częściowa odpowiedź, OR – odpowiedź obiektywna, SD – choroba stabilna; DC – kontrola choroby, PD – choroba postępująca.

Badanie Gallois 2024 potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo terapii enkorafenibem i cetuksymabem w rzeczywistej praktyce klinicznej, z wynikami zbliżonymi do badania BEACON.

Germani 2024

Badanie retrospektywne przeprowadzono w 21 ośrodkach we Włoszech i objęło 179 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E leczonych terapią celowaną enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem. Leczenie zastosowano w drugiej linii u 133 pacjentów (75%) oraz w trzeciej lub kolejnej linii u 46 pacjentów (25%).

W zakresie skuteczności 114 pacjentów (64%) uzyskało kontrolę choroby, w tym 34 (19%) osiągnęło odpowiedź obiektywną. Mediana przeżycia wolnego od progresji (mPFS) wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 4,1–5,2 miesiąca). Analiza leczenia po progresji wykazała, że 47% pacjentów otrzymało jedną kolejną linię terapii, 18% – dwie linie, a 4% – trzy linie leczenia po terapii celowanej. Pacjenci leczeni enkorafenibem i cetuksymabem w drugiej linii częściej otrzymywali kolejne leczenie (53% vs 30% w przypadku zastosowania terapii w trzeciej lub dalszej linii; $P < 0,0001$) oraz osiągnęli istotnie dłuższy czas przeżycia po progresji (PPS), również w analizie wieloczynnikowej ($P = 0,0001$).

Wyniki badania wskazują, że terapia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem powinna być wdrażana możliwie wcześnie, tj. bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii u pacjentów z mutacją BRAF V600E w mCRC.

Zwart 2024

Badanie retrospektywne, obejmujące 166 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) leczonych skojarzoną terapią enkorafenibem i cetuksymabem w Holandii.

Pacjentów podzielono na dwie podgrupy w zależności od kwalifikowalności do badania BEACON: 74 osoby (64%) spełniały kryteria BEACON, a 41 osób (36%) nie kwalifikowało się do badania. Analizowano całkowity czas przeżycia (OS) w porównaniu z wynikami badania BEACON oraz przeprowadzono analizy podgrupowe dla pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do BEACON.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca. Mediana OS wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 6,0–8,3), co było istotnie krótsze niż w badaniu BEACON (9,3 miesiąca; 95% CI: 8,0–11,3, $p = 0,002$). Najgorsze przeżycie zaobserwowano wśród pacjentów niekwalifikujących się do badania BEACON, w tym z przerzutami do mózgu oraz ze stanem WHO ≥ 2 — mediana OS wynosiła odpowiednio 5,0 i 3,9 miesiąca.

Terapia skojarzona enkorafenibem i cetuksymabem wykazuje poprawę przeżycia w rzeczywistej praktyce klinicznej, jednak korzyść ta jest mniejsza niż w badaniu klinicznym BEACON, co wynika głównie z gorszego stanu ogólnego pacjentów i obecności przeciwwskazań do leczenia w populacji z badania Zwart 2024.

Poszerzona analiza skuteczności – jakość życia

W badaniu Peeters 2015 nie raportowano wyników dotyczących jakości życia, dlatego nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie. Wnioskodawca przedstawił wyniki jakości życia wyłącznie na podstawie badania BEACON dla schematu enkorafenib + cetuksymab, w oparciu o publikację Kopetz 2022, przy czym analizowano jedynie dane dla tego ramienia leczenia.

Oceny jakości życia raportowane przez pacjentów obejmowały kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (ogólny kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów onkologicznych, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) oraz FACT-C (Kwestionariusz Oceny Funkcjonowania Terapeutycznego w Raku Jelita Grubego, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Colorectal*), a głównym punktem końcowym był czas do definitywnego pogorszenia jakości życia o 10%.

W zakresie globalnego stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 mediana czasu do pogorszenia wynosiła 6,2 miesiąca w grupie enkorafenib + cetuksymab w porównaniu z 2,8 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,61; 95% CI: 0,49–0,75) i wskazywało na IS opóźnienie pogorszenia jakości życia.

W analizie czasu do pogorszenia jakości życia w podskali FACT-C CRC mediana czasu do definitywnego pogorszenia wynosiła 6,5 miesiąca w grupie enkorafenib + cetuksymab w porównaniu z 2,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,53; 95% CI: 0,43–0,66) i wskazywało na IS opóźnienie pogorszenia jakości życia.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego w zakresie analizy bezpieczeństwa, ponieważ w publikacji Peeters 2015 dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowano wyłącznie dla całej populacji badania, bez wyodrębnienia wyników dla pacjentów z mutacją BRAF. W związku z tym analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o dane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z badania BEACON. Analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o dane raportowane w publikacjach: Tabernero 2021, Tabernero 2021a oraz Taieb 2022. Zgodnie z danymi raportowanymi w Tabernero 2021 mediana czasu ekspozycji na leczenie badanym schematem wynosiła 19 tygodni.

Z wyjątkiem nefrotoksyczności, większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany (stopnia 1–2) i rozwijała się w pierwszych 1–2 miesiącach leczenia.

Tabela 15. Podsumowanie bezpieczeństwa leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem (Tabernero 2021a)

Parametr	Enkorafenib + cetuksymab; N= 216, n (%)	Grupa kontrolna; N= 193, n (%)
Działania niepożądane dowolnego stopnia	212 (98)	190 (98)
Działania niepożądane stopnia ≥ 3	124 (57)	124 (64)
Poważne działania niepożądane (SAE)	86 (40)	77 (40)
AE prowadzące do przerwania ≥ 1 leku	26 (12)	33 (17)
AE prowadzące do przerwania podawania wszystkich leków	20 (9)	21 (11)
AE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia	8 (4)	8 (4)
Mediana czasu ekspozycji na leczenie (tygodnie)	19	7

Skróty: AE – działanie niepożądane dowolnego stopnia, SAE – poważne działanie niepożądane, n – liczba pacjentów z danym zdarzeniem, N – liczba pacjentów w danej grupie leczenia.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń w stopniu ≥ 3 wynosiła 1,43 miesiąca dla toksyczności dermatologicznej, 3,78 miesiąc a dla bólu stawów i mięśni, 4,90 miesiąca dla biegunki oraz 0,66 miesiąca dla nefrotoksyczności. Nudności i wymioty stopnia ≥ 3 występowały niemal natychmiast po rozpoczęciu leczenia (0,08 miesiąca), a ból brzucha rozwijał się w podobnym czasie niezależnie od stopnia nasilenia. Toksyczności dermatologiczne i bóle stawów/mięśni miały tendencję wzrostową w czasie, natomiast częstość nudności, biegunki, bólu brzucha i nefrotoksyczności pozostawała zasadniczo stała przez 12 miesięcy terapii.

Działania niepożądane występowały częściej u kobiet oraz u pacjentów w wieku ≥ 70 lat, a nefrotoksyczność dotyczyła 7 pacjentów, z czego u 5 w stopniu 3–4.

Analiza wpływu działań niepożądanych na przeżycie (Taieb 2022) wykazała, że pacjenci z AE stopnia ≥ 3 mieli nieznacznie niższe przeżycie całkowite (23,6% vs 76,4%; $p = 0,0602$), natomiast różnice w czasie wolnym od progresji były niewielkie ($p = 0,4408$). Działania niepożądane takie jak bóle stawów i mięśni oraz toksyczności dermatologiczne wiązały się z nieco lepszymi wynikami, szczególnie w zakresie PFS. Inne działania niepożądane, w tym nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz zmęczenie, miały zróżnicowany wpływ, przy czym OS w większości przypadków nie ulegało istotnemu pogorszeniu, a PFS wykazywało lekką zależność od obecności działań niepożądanych.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały: biegunka: 38,4%, nudności: 38,0%, zmęczenie: 33,3%, zmniejszenie apetytu: 31,0%, wykwit trądzikopodobny: 30,1%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa — dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON (Tabernero 2021)

Punkt końcowy	Enkorafenib + cetuksymab (N=216)	
	Jakikolwiek stopień n (%)	Stopień ≥ 3 n (%)
Jakikolwiek AE	212 (98,1)	124 (57,4)
Poważne AE*	86 (39,8)	74 (34,3)
AE prowadzące do przerwania stosowania co najmniej 1 leku*	26 (12,0)	24 (11,1)
AE prowadzące do przerwania stosowania wszystkich leków*	20 (9,3)	19 (8,9)
AE prowadzące do zgonu w trakcie leczenia	8 (3,7)**	-
Biegunka	83 (38,4)	6 (2,8)
Wykwit trądzikopodobny	65 (30,1)	1 (0,5)
Nudności	82 (38,0)	1 (0,5)
Wymioty	59 (27,3)	3 (1,4)
Ból brzucha	60 (27,8)	7 (3,2)
Zmęczenie	72 (33,3)	9 (4,2)
Zmniejszenie apetytu	67 (31,0)	3 (1,4)
Zaparcia	39 (18,1)	0 (0,0)
Astenia	52 (24,1)	8 (3,7)
Gorączka	40 (18,5)	3 (1,4)
Suchość skóry	28 (13,0)	0 (0,0)
Wysypka	32 (14,8)	0 (0,0)
Ból pleców	28 (13,0)	3 (1,4)
Świąd	24 (11,1)	0 (0,0)
Zapalenie jamy ustnej	13 (6,0)	0 (0,0)
Zespół ręka-stopą	11 (5,1)	1 (0,5)
Obrzęk obwodowy	23 (10,6)	0 (0,0)
Niewyraźne widzenie	10 (4,6)	0 (0,0)
Kaszel	20 (9,3)	1 (0,5)
Zakażenie dróg moczowych	17 (7,9)	5 (2,3)
Bóle stawowe	49 (22,7)	3 (1,4)
Spadek masy ciała	24 (11,1)	1 (0,5)
Ból w nadbrzuszu	22 (10,2)	2 (0,9)
Duszność	28 (13,0)	2 (0,9)
Bóle mięśni	33 (15,3)	1 (0,5)
Ból głowy	43 (19,9)	0 (0,0)
Ból kończyn	25 (11,6)	0 (0,0)
Bezsennność	24 (11,1)	0 (0,0)
Ból układu mięśniowo-szkieletowego	29 (13,4)	0 (0,0)
Znamie melanocytowe	34 (15,7)	0 (0,0)
Niedrożność jelit*	14 (6,5)	10 (4,6)
Duszność*	28 (13,0)	2 (0,9)
Hipomagnezemia*	25 (11,6)	1 (0,5)
Obrzęk obwodowy*	23 (10,6)	0 (0,0)
Anemia*	42 (19,4)	12 (5,5)
Nefrotoksyczność***	7 (3,2)	5 (2,3)
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (IU/L)	41 (19,0)	1 (0,5)
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (IU/L)	40 (18,5)	4 (1,9)
Wzrost stężenia bilirubiny (μmol/L)	18 (8,3)	6 (2,8)
Wzrost aktywności kinazy kreatynowej (IU/L)	8 (3,7)	0 (0,0)
Wzrost stężenia kreatyniny (μmol/L)	116 (53,7)	7 (3,2)
Obniżony poziom hemoglobiny (g/L)	85 (39,4)	12 (5,6)

* Dane raportowane w publikacji Tabernero 2021a; ** Zgłoszono niedrożność jelit (n = 2), perforację jelita grubego (n = 1), krwotok z przewodu pokarmowego (n = 1), zatrzymanie krążenia i oddechu (n = 1), sepsę (n = 1) oraz zachyłkowe aspiracje (n = 2); żadne z tych zdarzeń nie były uznane za związane z leczeniem; *** Dane raportowane w publikacji Taieb 2022.

Opracowania wtórne

Aiman 2024

U pacjentów leczonych schematem enkorafenib + cetuksymab działania niepożądane stopnia >3 obejmowały: biegunkę u 4/216 (2%), nudności u 1/216 (0,5%), wymioty u 3/216 (1,4%), ból brzucha u 5/216 (2%), niedokrwistość u 9/216 (4%), zmęczenie u 9/216 (4%) oraz wysypkę u 0/216 (0%). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8% pacjentów. U pacjentów leczonych schematem cetuksymab + irynotekan lub cetuksymab + FOLFIRI działania niepożądane stopnia >3 obejmowały: biegunkę u 19/193 (10%), nudności u 2/193 (1%), wymioty u 5/193 (3%), ból brzucha u 9/193 (5%), niedokrwistość u 8/193 (4%), zmęczenie u 8/193 (4%) oraz wysypkę u 3/193 (2%). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 11% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem był porównywalny lub nieco korzystniejszy niż w przypadku leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z irynotekaniem lub FOLFIRI. W szczególności obserwowano niższą częstość ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, przy podobnej częstości innych zdarzeń niepożądanych.

Badania skuteczności praktycznej

Boccaccino 2022

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z wynikami opisanymi wcześniej w badaniu BEACON. Zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2, a najczęstsze zdarzenia o nasileniu 3 lub 4 to biegunka, osłabienie, wysypka, niedokrwistość i nudności.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane (Boccaccino 2022)

Działanie niepożądane	Dowolny stopień n (%)	Stopień 3–4 n (%)
Jakiegokolwiek AE	89 (92)	20 (21)
Oslabienie	59 (61)	9 (9)
Wysypka	45 (46)	2 (2)
Niedokrwistość	30 (31)	5 (5)
Nudności	29 (30)	1 (1)
Zmniejszony apetyt	28 (29)	3 (3)
Biegunka	21 (22)	2 (2)
Bóle stawów	21 (22)	2 (2)
Wymioty	13 (13)	1 (1)
Wzrost aktywności aminotransferaz	12 (12)	0
Niedrożność jelit	5 (5)	3 (3)
Wzrost stężenia kreatyniny	2 (2)	1 (1)
Znamiona melanocytarne / zmiany skórne	29 (30)	0

Fernandez-Montes 2024

W badanej populacji 82,7% pacjentów doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, z czego 22,2% stanowiły zdarzenia ≥ 3 stopnia. Najczęściej obserwowano astenie (25,9%, w tym 1,2% stopnia 3–4), wysypkę lub trądzikopodobne zapalenie skóry (19,8%, w tym 1,2% stopnia 3–4), ból stawów (13,6%, w tym 1,2% stopnia 3–4) oraz trądzik (11,1%, w tym 3,7% stopnia 3–4). Nudności zgłaszało 9,8% pacjentów, toksyczność skórna 7,4%, a gorączkę 6,2% – w tych przypadkach nie odnotowano zdarzeń ≥ 3 stopnia. Zapalenie płuc wystąpiło u 2,5% pacjentów i wszystkie przypadki miały ciężki charakter (stopień 3–4). Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że większość zdarzeń była łagodna lub umiarkowana, a ciężkie zdarzenia ≥ 3 stopnia występowały stosunkowo rzadko, przy czym najwyższe ryzyko dotyczyło zapalenia płuc oraz trądziku w niewielkim odsetku pacjentów.

Gallois 2024

Profil bezpieczeństwa potwierdził dane z badania rejestracyjnego BEACON – 90,9% pacjentów zgłaszało jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, z czego 21% stanowiły zdarzenia ≥ 3 . Najczęściej obserwowano: trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypkę (45,9%), suchość skóry (31,9%), nudności/wymioty (24,2%) oraz ból stawów (25%). Zdarzenia ≥ 3 stopnia występowały rzadko (<5% dla każdego typu).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo zaprezentowano również analizę kosztów-konsekwencji, której wyniki wyrażono wskaźnikami CUR.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem porównano z terapią:

- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,
- triflurydyna + typiracyl,
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
- regorafenib,
- frukwintynib.

Populacja docelowa

Dorośli chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia przez świadczeniobiorców odstępiono od przeprowadzenia oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Horyzont czasowy

Horyzont dożywnotni (30 lat).

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich modelem przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model, PSM) opracowanym w programie MS Excel. Model uwzględnia 3 stany:

- stan wolny od progresji (PFS) – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów ze stabilizacją choroby (bez progresji choroby);
- stan progresji choroby (PD) – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby;
- zgon – obejmuje pacjentów zmarłych w danym cyklu lub wcześniej (zgon jest stanem pochłaniającym, tj. zmarli pacjenci pozostają w tym stanie przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy). Odsetek pacjentów przebywających w stanie zgonu jest równy dopełnieniu krzywej OS do jedności, tj. różnicy 1-OS.

Zmiana pomiędzy stanami może zachodzić w cyklach miesięcznych w horyzoncie dożywnym (30 lat). Średni wiek wejściowy chorych wynosi 59,3 lat, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W analizie podstawowej przyjęto roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 2.3-2.5 AE wnioskodawcy, zestawienie parametrów modelu zaprezentowano w aneksie 3 AE. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Modele parametryczne OS, PFS i czas do przerwania leczenia (ang. Time to Treatment Discontinuation, TTD) dopasowano w oparciu o dane z badania BEACON, uwzględniając kryteria AIC/BIC, wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz ocenę wiarygodności klinicznej ekstrapolacji przeżycia poza horyzont obserwacji w badaniu w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Dla wszystkich krzywych w ramach analizy podstawowej wybrano model log-logistyczny.

W odniesieniu do komparatorów nie były dostępne bezpośrednie dane umożliwiające porównanie z interwencją. Przyjęte parametry OS oraz PFS i ich źródła przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na brak danych dotyczących czasu do zakończenia leczenia (TTD) dla terapii alternatywnych, zastosowano dane PFS jako miarę zastępczą czasu trwania leczenia.

Tabela 18. Wybrane parametry dotyczące efektywności klinicznej – analiza podstawowa

Analiza	Interwencja	HR (95% CI)		Źródło
		OS	PFS	
Podstawowa	FOLFIRI	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Wynik porównania pośredniego wnioskodawcy
	FOLFOX	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność FOLFOX jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Dane z badania FIRE-3, odwrócony HR*
	FOLFIRI + aflibercept	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
	Triflurydyna + typiracyl	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Konserwatywne założenie, że skuteczność schematu triflurydyna + typiracyl jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Konserwatywne założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
	Regorafenib	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność regorafenibu jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
	Frukwentynib	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność frukwentynibu jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
Wrażliwości	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	1	1	Równoważność skuteczności FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem oraz ramienia kontrolnego badania BEACON
	FOLFIRI + aflibercept	1	1	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	1	1	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); OS – przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. Progression-Free Survival).

* HR odwrócono w celu zachowania spójnego kierunku porównania (komparator vs ramię kontrolne BEACON).

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 2.5):

- Koszty nabycia leków,
- Koszty podania leków,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszt monitorowania leczenia (miesięczny koszt),
- Koszt opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane dot. oceny jakości życia uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L uzyskane w badaniu rejestracyjnym BEACON.

W analizie podstawowej wagi użyteczności były zależne od stanu zdrowia oraz zależne od zastosowanej interwencji. W modelu nie uwzględniono dodatkowej utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych z uwagi na uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wartości użyteczności – analiza podstawowa

Ramię	Stan zdrowia	Waga użyteczności	Źródło/założenie
Interwencja	Bez progresji	0,75 (0,19)	BEACON CRS
	Po progresji	0,71 (0,24)	
Komparator	Bez progresji	0,72 (0,22)	Założono, że tożsame z ramieniem FOLFIRI lub Irinotekan + cetuksymab w badaniu BEACON CRS
	Po progresji	0,68 (0,27)	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu cetuksymabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania z FOLFIRI wyniósł 298 409 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted], zaś dla pozostałych porównań wyniósł od 286 197 do 310 426 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz od [redacted]. W przypadku braku RSS wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS, dla 3 z 8⁸ analizowanych porównań uzyskano wartości ICUR poniżej progu opłacalności, zaś wartości ICUR dla pozostałych komparatorów tylko nieznacznie przekraczają ww. próg opłacalności. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę kosztów-konsekwencji, której wyniki wyrażono wskaźnikami CUR (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 3).

⁸ W analizach wnioskodawcy uwzględniono 7 porównań, w których jako jeden z komparatorów wskazano schematy FOLFIRI lub FOLFOX. Z uwagi na fakt, że wyniki porównania pośredniego dostępne są wyłącznie dla schematu FOLFIRI, w niniejszej AWA rozdzielono opis wyników dla obu schematów, uzyskując 8 komparatorów.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Enkorafenib + cetuksymab	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	FOLFIRI + Aflibercept	Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Regorafenib	Frukwentynib
Efekt [QALY]									
Efekt inkrementalny [QALY]									
Bez RSS									
Koszt leczenia [PLN]									
Koszt inkrementalny [PLN]									
ICUR [PLN/QALY]		298 409	298 409	303 750	295 634	307 399	310 426	289 601	286 197
RSS									
Koszt leczenia [PLN]									
Koszt inkrementalny [PLN]									
ICUR [PLN/QALY]									

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Cena progowa – analiza podstawowa

Produkt leczniczy	Komparator	Progowa CZN [PLN]
Braftovi 75 mg	FOLFIRI	[REDACTED]
	FOLFOX	[REDACTED]
	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	[REDACTED]
	FOLFIRI + Afibercept	[REDACTED]
	Triflurydyna + typiracyl	[REDACTED]
	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	[REDACTED]
	Regorafenib	[REDACTED]
	Frukwentynib	[REDACTED]

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość CZN produktu leczniczego Braftovi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. terapii triflurydyną + typiracylem + bewacyzumabem wynosi [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, scenariuszy (łącznie 20 wariantów) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona deterministyczna AW wskazuje na względną stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, w wariancie z RSS tj. w przypadku 3 z 8 analizowanych porównań uzyskano wartości ICUR poniżej progę opłacalności dla większości analizowanych wariantów (16-19 z 20), zaś dla pozostałych 5 uzyskano w większości przypadków ICUR powyżej progę (12-18 z 20). Uwzględniając porównania dla wszystkich technologii opcjonalnych zakres zmienności wyników analizy wyniósł od ok. -19% do +14% w wariancie z RSS, [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost współczynników ICUR w wariancie z RSS miało przyjęcie:

- Zrównanej skuteczności, gdzie założono:
 - równoważność skuteczności FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem oraz ramienia kontrolnego badania BEACON oraz
 - FOLFIRI + aflibercept i triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab mają taką samą skuteczność jak schemat FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab.

⁹ 244 821 PLN

15-letniego horyzontu czasowego,

Wartość minimalną uzyskano przy przyjęciu dyskontowania wyłącznie kosztów. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatorów od 64% do 71%. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/?	CUA związana z ograniczeniami – jedynie dla jednego porównania przeprowadzono porównanie pośrednie. Z uwagi na powyższe ograniczenia przedstawiono CCA – zestawienie CUR, należy mieć jednak na uwadze, że przyjęto tożsame założenia jak dla analizy CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności, w ramach AW testowano krótszy horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Dostarczony przez wnioskodawcę model PSM stanowi podejście standardowe w ocenianym problemie decyzyjnym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, zaś zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

Należy wskazać, że analiza ekonomiczna obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z dostępności danych dotyczących skuteczności klinicznej poszczególnych komparatorów w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E leczonych w 2. i kolejnych liniach terapii. Brak było bezpośrednich danych klinicznych umożliwiających estymację krzywych OS, PFS i TTD wszystkich porównywanych schematów w populacji docelowej, a jedynie względem schematu FOLFIRI przeprowadzono porównanie pośrednie. Wobec pozostałych schematów przyjęto pewne założenia:

- założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) schematów: FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept oraz triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.
- założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) schematów: FOLFIRI/FOLFOX, triflurydyna + typiracyl, regorafenib oraz frukwintynib.

Należy zaznaczyć, że powyższe założenia wskazywane są przez wnioskodawcę jako konserwatywne i nie prowadzące do przeszacowania efektu technologii wnioskowanej. Należy mieć na uwadze, że założenia te są jednak związane z niepewnością i nie zostały przedstawione i przeanalizowane w analizie klinicznej wnioskodawcy, wobec czego wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności względnej jest ograniczone. W ramach AW testowano scenariusz alternatywny, prowadzący do braku zmian lub 11-14% wzrostu współczynników ICUR w zależności od komparatora, zakładający:

- równoważność skuteczności FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem z ramieniem kontrolnym z badania BEACON oraz ze schematami FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.

Z uwagi na odnotowane ograniczenia zalecaną techniką analityczną jest analiza kosztów-konsekwencji (CCA). Wnioskodawca przedstawił zestawienie CUR poszczególnych terapii, należy mieć jednak na uwadze, że przyjęto tożsame założenia jak w przypadku analizy CUA.

W zakresie użyteczności w analizie podstawowej wagi użyteczności były zależne od stanu zdrowia oraz zależne od zastosowanej interwencji. W modelu nie uwzględniono dodatkowej utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych z uwagi na uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia. Należy mieć na uwadze, że wagi użyteczności zależne wyłącznie od stanu zdrowia i niezależne od zastosowanej interwencji są preferowane, jeśli nie istnieją silne przesłanki wskazujące na istnienie dodatkowego efektu wynikającego z jej stosowania. Z uwagi na istnienie niepewności co do skuteczności enkorafenibu + cetuksymabu względem technologii alternatywnych uwzględnienie tożsamych wag użyteczności dla rozważanych stanów zdrowia jest podejściem adekwatnym do rozważenia w ramach analizy podstawowej. W przypadku uwzględnienia w ramach AW zrównania wartości użyteczności odnotowano 1-2% wzrost współczynnika ICUR.

W modelu nie uwzględniono zanikania efektów leczenia – zarówno w analizie podstawowej, jak i analizach wrażliwości, założenie jest spójne z danymi klinicznymi wskazującymi na brak jego występowania oraz rekomendacją NICE 2021, gdzie wskazano, że korzyść kliniczna ze stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem utrzymuje się przez okres trwania leczenia, jednocześnie podkreślono brak określonej zasady zakończenia terapii.

W zakresie OS, PFS oraz TTD wybór krzywych parametrycznych do analizy podstawowej został oparty o właściwe kryteria. Należy zauważyć jednocześnie, że w zakresie OS eksperci kliniczni wnioskodawcy za wiarygodne uznali modele log-logistyczny i Weibulla, przy czym część ekspertów wskazywała na potencjalnie bardziej konserwatywne oszacowania przeżycia w modelu Weibulla. Wpływ przyjęcia ww. modelu na wyniki analizy nie został oceniony w ramach AW, co stanowi jej ograniczenie. Po zaimplementowaniu krzywej OS Weibulla w modelu wnioskodawcy w ramieniu interwencji w wariancie z RSS

Kolejnym ograniczeniem analizy, jest fakt, że w przypadku komparatorów przyjęto PFS jako miarę zastępczą czasu trwania leczenia, z uwagi na brak adekwatnych danych. Powyższe stanowi ograniczenie analizy, ponieważ w praktyce klinicznej leczenie może być kontynuowane po progresji lub zakończone przed jej wystąpieniem, ponadto wpływ alternatywnych założeń na wyniki analizy nie został oceniony w ramach analizy wrażliwości, nie jest zatem jasne jak w wielkim stopniu wpłynęłyby na ICUR. W przypadku ramienia interwencji przebieg krzywej PFS jest zbliżony do przebiegu krzywej TTD.

W zakresie danych kosztowych, wnioskodawca wykorzystał najbardziej wiarygodne dostępne dane odpowiadające rzeczywistym wydatkom płatnika publicznego. W przypadku substancji czynnej aflibercept koszt substancji został wyznaczony w oparciu o dane NFZ (Uchwała NFZ, Raport NFZ) dostępne za 2024, gdy lek Zaltrap był jeszcze refundowany w programie lekowym (teraz jest w katalogu chemioterapii). Z uwagi na rozbieżności dotyczące ceny uwzględnionej przez wnioskodawcę

Odnotowano (szczegóły: rozdz. 5.3.2).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na uzyskanie informacji [REDAKTOWANO], Analitycy przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1	5,36	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO] dla produktu leczniczego Zaltrap (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 25 mg/ml; 1 fiol. 4 ml; 25 mg/ml; 1 fiol. 8 ml) refundowanego w ramach chemioterapii (załącznik C.110)

Tabela 24. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoeconomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji) – porównanie Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI + Afibercept, wariant z RSS

Scenariusz analizy	Δ Koszt [PLN]	Δ QALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN/opak.]
BC wnioskodawcy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
1	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

W ramach AWB przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W ramach AWB przyjęto horyzont 2 letni.

Struktura modelu

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Braftovi we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie w scenariuszu istniejącym uwzględniono możliwość dostępu do leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8).

Pacjenci leczeni są schematami chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie lub irynotekanie, lekach anti-VEGF (bewacyzmub, aflibercept), triflurydyną z typiracylem oraz frukwintynibem, regorafenibem¹⁰.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem ze środków publicznych dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Analiza scenariuszowa obejmowała trzy warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Zgodnie z AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, badanie ankietowe przeprowadzone na zlecenie wnioskodawcy przez firmę Cognosco, opinii ekspertów klinicznych oraz danych literaturowych. W szacowaniu liczebności populacji docelowej wspomagano się modelem AI.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej – wariant podstawowy (źródło: AWB wnioskodawcy)

Dane	Wartość	2027	2028	Źródło
Chorzy na raka jelita grubego		20 787	21 107	Prognoza na podstawie danych KRN
Odsetek z mutacją BRAF V600E	6,8%	1 407	1 429	Potocki 2023
Testowanie BRAF				Cognosco*
Stadium IV				Obliczenia na podstawie badania Cardoso 2021
Odsetek leczonych w 1. linii				Cognosco*
Odsetek leczonych w 2. lub 3 linii				Cognosco*

¹⁰ regorafenib oraz frukwintynib – finansowane wyłącznie 3. linii

Dane	Wartość	2027	2028	Źródło
Stadium III				Obliczenia na podstawie Cardoso 2021
Populacja operowana + adjuwant				Założenie wnioskodawcy
Populacja z progresją w trakcie adjuwantu stadium III				Szacunki na podstawie Nors 2024 i Taieb 2016
Stadium II				Obliczenia na podstawie Cardoso 2021
Populacja operowana				Założenie wnioskodawcy
Adjuwant				Baxter 2021
Populacja z progresją w trakcie adjuwantu stadium II				Szacunki na podstawie Nors 2024 i Taieb 2016

*badanie ankietowe przeprowadzone na zlecenie wnioskodawcy przez firmę Cognosco

Udziały w rynku

W oparciu o opinię ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę, przyjęto założenie, że terapia enkorafenibem (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem będzie przejmować rynek technologii opcjonalnych w równomiernym tempie i docelowo osiągnie w pierwszym roku i w drugim roku.

Udział w rynku przyjęte dla technologii opcjonalnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Udział w rynku technologii opcjonalnych – wariant podstawowy (źródło: AWB wnioskodawcy)

Schemat leczenia	Obecny	Nowy 1. rok	Nowy 2. rok
FOLFIRI/FOLFOX			
FOLFIRI/FOLFOX + Bewacyzumab			
FOLFIRI + Aflibercept			
Triflurydyna + typiracyl			
Triflurydyna + typiracyl + Bewacyzumab			
Regorafenib			
Frukwentynib			

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- enkorafenib,
- leki (bez enkorafenibu),
- podanie leczenia,
- monitorowanie leczenia i terapia nefarmakologiczna,
- działania niepożądane,
- kolejne linie leczenia (leki + podanie),
- monitorowanie i terapia nefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia,
- leczenie przerzutów do mózgu,
- opieka paliatywna,
- koszt końca życia.

Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto bezpośrednio z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdz. 2.5. AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Braftovi w skojarzeniu cetuksymabem nastąpi wzrost wydatków płatnika o ok. PLN, ok. PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 2,52 mln PLN, ok. 31,88 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty enkorafenib + cetuksymab	6,36	3,84		
Koszty enkorafenibu	3,01	3,01		
Koszt cetuksymabu	3,35	3,83		
Koszty pozostałe	25,11	35,51		
Koszty sumaryczne	30,03	40,43		
Scenariusz nowy				
Koszty enkorafenib + cetuksymab	10,51	36,44		
Koszty enkorafenibu	6,68	23,31		
Koszt cetuksymabu	3,83	13,13		
Koszty pozostałe	20,55	35,04		
Koszty sumaryczne	32,55	72,31		
Koszty inkrementalne				
Koszty enkorafenib + cetuksymab	5,59	31,52		
Koszty enkorafenibu	3,67	20,30		
Koszt cetuksymabu	1,92	11,22		
Koszty pozostałe	-3,12	1,45		
Koszty sumaryczne	2,52	31,88		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawił wyniki w wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniających alternatywne dane w zakresie liczebności populacji docelowej.

W wariantcie minimalnym przyjęto minimalną liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego na lata 2027-2028 uzyskaną na podstawie prognozy danych KRN (dolna granica 95% przedziału predykcji) oraz zastosowano alternatywne źródło dla odsetków pacjentów, którzy otrzymują leczenie 2. i 3. linii. Na podstawie badania Żok 2024 przyjęto,

że do 2. linii leczenia przechodzi 50% pacjentów, a do 3. linii – 40% (wariant podstawowy: [REDACTED] pacjentów otrzymuje odpowiednio leczenie 2. i 3. linii).

W wariancie maksymalnym analizy uwzględniono maksymalną liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego na lata 2027-2028 uzyskaną na podstawie prognozy danych KRN (górna granica 95% przedziału predykcji).

Poniżej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Dla wariantu minimalnego, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze [REDACTED]

Dla wariantu maksymalnego, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant minimalny i maksymalny z uwzględnieniem RSS [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Wariant podstawowy	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wydatki inkrementalne						
Enkorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki (bez enkorafenibu)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt w danym roku analizy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Populacja została określona w sposób pośredni na podstawie danych z KRN, raportu COGNOSCO przygotowanego na zlecenie wnioskodawcy oraz wybranych danych literaturowych, bez weryfikacji w innych źródłach oraz testowania w ramach analizy wrażliwości. Założenia dotyczące udziałów przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparto na opiniach ekspertów klinicznych. Zgodnie z opiniami ekspertów Agencji, przekazanymi na potrzeby niniejszej AWA, wielkość populacji, u której oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją, oszacowano na 360 pacjentów (na podstawie opinii prof. Emilii Filipczyk-Cisarż) oraz 250 pacjentów (na podstawie opinii dr. n. med. Wiesława Bala). W związku z powyższym oszacowana przez wnioskodawcę liczebność pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, wynosząca 129 i 274 pacjentów odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, może być niedoszacowana.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnionych w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym i nowym zostały przyjęte [redacted] Arbitralnie założono równomierne przejęcie rynku w poszczególnych latach refundacji. Nie przeprowadzono wyszukiwania danych alternatywnych oraz testowania danych alternatywnych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?		Obecną strukturę rynku leków oraz prognozy przyszłej sprzedaży leku Braftovi w ocenianym wskazaniu oparto o wyniki badania ankietowego przeprowadzone wśród 3 polskich ekspertów klinicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Braftovi nie jest obecnie refundowany w ramach I. linii leczenia systemowego mCRC (oceniane wskazanie).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W wariantcie prawdopodobnym wartości są zgodne z deklarowaną liczbą opakowań z wniosku.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	W ramach analizy przetestowano warianty minimalny i maksymalny oparte na liczebności populacji docelowej. Nie przedstawiono dodatkowej analizy wrażliwości uwzględniającej ocenę niepewności parametrów analizy (np. udziału pacjentów testowanych genetycznie, częstości mutacji BRAV600, liczby pacjentów leczona w ramach poszczególnych linii terapii).

*maksymalna liczba pacjentów w 2023 r.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy i uzupełnienia analiz):

- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku – w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniach klinicznych – w warunkach rzeczywistej praktyki wykorzystanie leku może być inne. Niepewność ta była przedmiotem analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej, gdzie nie wykazała istotnych zmian w kontekście kosztów inkrementalnych.
- Niepewność dotycząca liczebności docelowej populacji pacjentów. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wiele źródeł. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym.
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Niepewności tej nie testowano w analizie wrażliwości ze względu na przyjęcie konserwatywnych założeń o przejęciu blisko [redacted] całości rynku (w rzeczywistości, mając na uwadze obecnie stosowane terapie oraz terapie, które wejdą na rynek w kolejnych latach, niniejsze założenie prowadzi prawdopodobnie do zawyżenia liczebności populacji docelowej objętej wnioskowanym leczeniem).
- Ze względu na brak wskazania przez ekspertów klinicznych rynku dla frukwintynibu założono, że jego rynek jest tożsamy z rynkiem regorafenibu.
- W analizie przyjęto, że liczba pacjentów leczonych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) wynosi średnio [redacted] osób w każdym cyklu modelu. Założenie to oparto na danych przekazanych przez Wnioskodawcę, przy czym ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących rzeczywistej dynamiki włączania i wyłączania pacjentów z terapii (rotacja wynikająca m.in. z progresji choroby i zgonów; mediana czasu stosowania terapii w RDTL wynosi ok. 7 tygodni), przyjęto stałą liczebność kohorty w kolejnych miesiącach analizy. Oznacza to, że model nie odzwierciedla rzeczywistej zmienności populacji w czasie, a jedynie średni stan liczebny w danym okresie. Dodatkowo, koszty leczenia w ramach RDTL oszacowano na podstawie kosztów dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z pierwszego miesiąca modelu ekonomicznego. Koszt miesięczny został następnie przemnożony przez 12 miesięcy oraz przez [redacted] pacjentów, co implikuje uproszczenie polegające na nieuwzględnieniu ewentualnych zmian kosztów terapii w kolejnych miesiącach leczenia (np. wynikających z modyfikacji dawkowania, przerw leczenia czy zakończenia terapii).

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Należy wskazać, że oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością wynikającą z przyjętych założeń oraz dostępnych danych. Wielkość populacji została określona w sposób pośredni na podstawie danych z KRN, raportu COGNOSCO (na podstawie opinii eksperckich), bez weryfikacji w innych źródłach. Poszczególne etapy oszacowań (odsetek pacjentów w stadium II, III, IV, linie leczenia, wykonanie badań genetycznych oraz częstość mutacji BRAF V600E) oparto na uśrednionych wartościach literaturowych, co może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistą sytuację kliniczną w Polsce. W szczególności przyjęcie stałych odsetków (np. udział pacjentów testowanych genetycznie czy częstość mutacji) ma charakter arbitralny i może wpływać na końcową liczebność populacji docelowej.
- Założenia dotyczące udziałów przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparto na [REDACTED], bez wsparcia dodatkowymi danymi lub analizą źródeł literaturowych.
- Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, rozkład stadiów raka jelita grubego w Polsce oszacowano z wykorzystaniem algorytmu AI, bazującego na danych z badania Cardoso 2021 oraz danych dotyczących wyższej złośliwości nowotworów jelita grubego z mutacją BRAF V600E (Xu 2023; Bläker 2019). Jednocześnie nie przedstawiono szczegółów dotyczących konstrukcji ani walidacji zastosowanego algorytmu/modelu.
- W opisie analizy nie przedstawiono opisu założeń scenariusza maksymalnego.
- Dokument elektroniczny do analizy BIA nie zawiera funkcjonalności pozwalających na modyfikację parametrów kosztowych niezależnie od modelu analizy ekonomicznej co ogranicza transparentność modelowania i weryfikację założeń wnioskodawcy – w szczególności przeniesienie wyników modelu AE w postaci wartości do arkuszy w BIA.

- Wnioskodawca przyjął, że liczba pacjentów leczonych w ramach RDTL wynosi średnio [REDACTED] osób w każdym cyklu modelu. (...) *Przy czym ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących rzeczywistej dynamiki włączania i wyłączania pacjentów z terapii (rotacja wynikająca m.in. z progresji choroby i zgonów; mediana czasu stosowania terapii w RDTL wynosi ok. 7 tygodni), przyjęto stałą liczebność kohorty w kolejnych miesiącach analizy (...). Dodatkowo, koszty leczenia w ramach RDTL oszacowano na podstawie kosztów dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z pierwszego miesiąca modelu ekonomicznego. Koszt miesięczny został następnie przemnożony przez 12 miesięcy oraz przez [REDACTED] pacjentów, co implikuje uproszczenie polegające na nieuwzględnieniu ewentualnych zmian kosztów terapii w kolejnych miesiącach leczenia (np. wynikających z modyfikacji dawkowania, przerwań leczenia czy zakończenia terapii).*

W związku z powyższym, roczny koszt stosowania Braftovi przez [REDACTED] pacjentów w ramach RDTL w wariancie z RSS oszacowano na [REDACTED] zł naliczając go w I. i II. roku analizy w scenariuszu istniejącym. Natomiast roczny koszt stosowania interwencji przez [REDACTED] pacjentów oszacowany przez analityków Agencji przy wykorzystaniu kosztów zgodnych z modelowaniem wnioskodawcy oszacowano na ok. [REDACTED] zł. Warto mieć na uwadze, że mediana PFS raportowana w badaniu BEACON wyniosła 4,3 mies. (4,1; 5,4) a odsetek pacjentów stosujących Braftovi po 6 miesiącach wyznaczony na podstawie TTD (ok. [REDACTED]) wskazują brak długoterminowej kontynuacji leczenia. Tym samym podejście przyjęte w AWB wnioskodawcy prowadzi do zawyżenia kosztów scenariusza istniejącego, powodując potencjalne niedoszacowanie wydatków inkrementalnych.

Ponadto, należy zauważyć, że w scenariuszu istniejącym koszt Braftovi stosowanego w ramach RDTL oszacowano przy uwzględnieniu RSS. Oszacowania własne uwzględniające korektę powyższego założenia przedstawiono w rozdz. 6.3.2.

- Zgodnie z AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej w wariancie najbardziej prawdopodobnym w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] oraz [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I. i II. roku analizy. Należy przy tym podkreślić, że w oszacowaniach populacji docelowej uwzględnionej w scenariuszu nowym dla leku Braftovi dodatkowo zastosowano ograniczenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia celowanego w II. i III. linii leczenia, tj. [REDACTED] w pierwszym roku i [REDACTED] w drugim roku. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej uwzględniona w oszacowaniach wydatków płatnika dla Braftovi wynosi odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] pacjentów.

Jednocześnie, w ramach oszacowania rocznej liczebności populacji leczonej w scenariuszu nowym, wnioskodawca założył, że w przypadku objęcia refundacją enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem osiągnie udział w rynku na poziomie [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio na koniec I. i II. roku, przy uwzględnieniu stopniowego włączania pacjentów w trakcie roku, przyjmując proporcjonalne tempo włączania w ujęciu miesięcznym. W konsekwencji liczba pacjentów leczonych oszacowana na koniec I.

roku wyniosła [REDAKTOWANE]. W ocenie analityków wartość ta może być niedoszacowana, ponieważ w populacji chorych z mutacją BRAF V600E dotychczas brakowało finansowanej terapii celowanej, co w praktyce może sprzyjać szybszemu wdrożeniu leczenia po uzyskaniu refundacji.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę ograniczenia zidentyfikowane w modelu AWB, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając stosowanie Braftovi przez [REDAKTOWANE] pacjentów w scenariuszu istniejącym (brak refundacji, interwencja stosowana w ramach RDTL, brak RSS dla Braftovi) oraz w scenariuszu nowym (interwencja stosowana w ramach PL, z RSS dla Braftovi). W obliczeniach wykorzystano dane kosztowe zgodne modelem wnioskodawcy przyjęte dla poszczególnych cykli terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31. Obliczenia własne AOTMiT

Wariant	z RSS			
	Koszty w mln [PLN]			
	I rok	Zmiana	II rok	Zmiana
Analiza podstawowa wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Obliczenia Agencji				
Uwzględnienie modelowania kosztów	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n.med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosili uwag do treści programu lekowego.

Analitycy Agencji również nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Braftovi (enkorafenib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E u dorosłych, którzy wcześniej przeszli leczenie systemowe, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2026 przy zastosowaniu słów kluczowych *enkorafenib*, *Braftovi*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 rekomendacje pozytywne – HAS 2020 (Francja), PBAC 2021 (Australia), 2 pozytywne warunkowo – NICE 2021 (Wielka Brytania), SMC 2021 (Szkocja), CADTH 2021 (Kanada) oraz jedną rekomendację negatywną warunkowo wydaną przez NCPE w 2021 r. (Irlandia). Ponadto zidentyfikowano uchwałę G-BA z 2020 r. (Niemcy) w zakresie wykazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Jako podstawę oceny klinicznej wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują wyniki randomizowanego badania III fazy BEACON, w którym wykazano, że skojarzenie enkorafenibu z cetuksymabem prowadzi do statystycznie istotnego i klinicznie znaczącego wydłużenia całkowitego w porównaniu z terapiami opartymi na iryrotekanie lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem.

W rekomendacjach podkreślono również, że analizowana populacja charakteryzuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem, wysoką niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz ograniczoną skutecznością dotychczasowych terapii.

Główne źródła niepewności decyzji wskazane w odniesieniu do decyzji dotyczyły braku w badaniu BEACON komparatorów odpowiadających aktualnym wytycznym klinicznym, braku twardych danych dotyczących oceny jakości życia oraz opłacalność przy cenach oficjalnych.

Warunki określone w rekomendacjach warunkowych dotyczyły utrzymania odpowiednich cen terapii celem zapewnienia efektywności kosztowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla leku Braftovi (enkorafenib) – leczenie przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2021 Wielka Brytania	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E u dorosłych, którzy wcześniej przeszli leczenie systemowe.	Rekomendacja: pozytywna (warunkowa) Enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. jako opcja leczenia przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni systemowo. Enkorafenib jest zalecany wyłącznie pod warunkiem, że firma zapewni jego dostępność zgodnie z obowiązującym porozumieniem handlowym. <u>Uzasadnienie</u> Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest pierwszym leczeniem raka jelita grubego ukierunkowanym na mutację BRAF V600E i może być stosowany w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Dane z RCT BEACON wskazują, że enkorafenib + cetuksymab wydłuża całkowite przeżycie w porównaniu z FOLFIRI + cetuksymabem lub iryrotekanem + cetuksymabem. Jednak schematy te nie są stosowane w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii (NICE nie rekomenduje stosowania cetuksymabu poza pierwszą linią leczenia przerzutowego raka jelita grubego). Natomiast przeprowadzenie porównania pośredniego enkorafenibu + cetuksymabu z FOLFIRI lub

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		triflurydyna/tipira wymagało przyjęcie wielu założeń w oparciu o dane z innych badań klinicznych, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników. Podsumowując, enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem spełnia kryteria NICE dla leczenia wydłużającego życie w schyłkowym stadium choroby. Ponadto, pomimo niepewności dotyczących wyników porównawczej oceny skuteczności, oszacowania kosztowo-efektywności mieszczą się w zakresie uznawanym za opłacalne. W związku z tym leczenie to zostało zarekomendowane do rutynowego stosowania w NHS.
SMC 2021 Szkocja	W skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe.	Rekomendacja: pozytywna (warunkowa) Tryb procedury: po pełnej ocenie (full submission), procedura dla leków end-of-life / orphan equivalent Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniających efektywność kosztową, na podstawie której podjęto decyzję lub cen PAS/cen katalogowych, które są równoważne lub niższe. <u>Uzasadnienie</u> Leczenie enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem wiązało się z poprawą całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z wybranym przez badacza schematem leczenia cetuksymabem w połączeniu z różnymi chemioterapiami u pacjentów z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali leczenie pierwszego i drugiego rzutu w przypadku przerzutowego raka jelita grubego.
NCPE 2022 Irlandia	W połączeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe	Rekomendacja: negatywna (warunkowa) <u>Uzasadnienie</u> NCPE nie zaleca, aby enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem był brany pod uwagę do refundacji, chyba że można poprawić jego opłacalność w stosunku do istniejących metod leczenia*
HAS 2020 Francja	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymali leczenie systemowe.	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Komitet uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem są znaczne w przypadku wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Wskazano m.in. na większą skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z kombinacją irynotekan/cetuksymab lub FOLFIRI/cetuksymab pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby raportowaną badaniu III fazy. Ponadto, biorąc pod uwagę istotne zidentyfikowane ryzyko rozwoju raka skóry w trakcie leczenia enkorafenibem-cetuksymabem, Komitet zaleca regularną kontrolę dermatologiczną w trakcie leczenia. Wskazano również, że mCRC z mutacją BRAF V600E to choroba ciężka i zagrażająca życiu; Bravtovi + cetuksymab stanowi leczenie o wysokim stosunku skuteczności do bezpieczeństwa; dostępne alternatywy terapeutyczne nie posiadają specyficznego dopuszczenia dla mCRC z mutacją BRAF V600E; kombinacja enkorafenib + cetuksymab jest właściwą jako leczenie drugiej i dalszych linii. <u>Kliniczna wartość dodana:</u> umiarkowana (CAV III) Biorąc pod uwagę: - wykazanie w otwartym badaniu fazy III przewagi skojarzenia enkorafenib/cetuksymab w porównaniu z terapiami irynotekan/cetuksymab lub FOLFIRI/cetuksymab w zakresie całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), z bezwzględną poprawą odpowiednio o 3 miesiące i 2,7 miesiąca, - korzystny ogólny profil bezpieczeństwa w porównaniu z grupą kontrolną, ale również: - ograniczenia metodologiczne badania, w szczególności dotyczące włączonej populacji oraz zastosowanego komparatora, uznanego za nieoptymalny dla wszystkich pacjentów objętych badaniem, - zgłaszaną toksyczność w postaci zwiększonego ryzyka nowotworów skóry podczas leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem (3,2% vs 0%), - brak solidnych danych dotyczących jakości życia.
PBAC 2021/PBS 2022 Australia	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E (stadium IV).	Rekomendacja: pozytywna PBAC zalecił umieszczenie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem na liście leków refundowanych w leczeniu pacjentów z mCRC z wariantem BRAF V600E uznając terapię za skuteczną i kosztowo akceptowalną.* <u>Uzasadnienie</u> PBAC uznał, że istnieje wysoka potrzeba kliniczna skutecznych terapii dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z dodatnim wariantem BRAF V600E, zauważając,

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		że obecność wariantu BRAF V600E wiąże się z bardzo złym rokowaniem oraz że aktualnie dostępne terapie mają ograniczoną skuteczność w tej populacji pacjentów. PBAC uznał badanie BEACON za wiarygodne (niskie ryzyko błędu systematycznego) wskazując na wyższą skuteczność enkorafenibu + cetuksymabu również w porównaniu z samym FOLFIRI. Chociaż ramię kontrolne obejmowało cetuksymab, nie zalecany w aktualnych wytycznych dla pacjentów z mCRC z wariantem BRAF V600E, PBAC uznał, że schemat ten jest mimo wszystko nadal stosowany w aktualnej praktyce klinicznej w Australii. Ponadto PBAC zgodził się z opinią ekspertów, że wyniki badania BEACON dostarczają wspierających dowodów klinicznych również w sytuacji, gdy FOLFIRI byłby stosowany samodzielnie, ponieważ dodanie cetuksymabu do ramienia kontrolnego prawdopodobnie nie skutkowałoby zmniejszeniem obserwowanej dodatkowej korzyści klinicznej. PBS: Od 1 stycznia 2022 r. wprowadzono refundację enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600.
G-BA 2020 Niemcy	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej byli leczeni systemowo.	Rekomendacja: dodatkowa korzyść kliniczna <u>Uzasadnienie</u> Na podstawie dostępnych wyników badania BEACON, G-BA uznał, że enkorafenib z cetuksymabem prawdopodobnie przynosi znaczną dodatkową korzyść kliniczną względem schematów irynotekan + cetuksymab lub FOLFIRI + cetuksymab w ocenianej populacji. Jako odpowiednie komparatory dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem wskazano: • Terapia dobierana indywidualnie dla pacjenta, obejmująca wybór jednego z poniższych schematów: ○ 5-fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna ± bewacyzumab ○ kapecytabina + oksaliplatyna ± bewacyzumab ○ 5-fluorouracyl + kwas folinowy + irynotekan ± aflibercept lub ramucyrumab lub bewacyzumab lub cetuksymab lub panitumumab ○ Irinotekan ± cetuksymab lub panitumumab ○ Triflurydyna/tipiracyl ○ 5-fluorouracyl ± bewacyzumab ○ kapecytabina ± bewacyzumab z uwzględnieniem ogólnego stanu pacjenta oraz rodzaju i liczby wcześniejszych terapii.
CADTH 2021 Kanada	W skojarzeniu z cetuksymabem, w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, wykrytą za pomocą zwalidowanego testu, u pacjentów po wcześniejszym leczeniu.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa* CADTH pozytywnie opiniują refundację leku enkorafenib w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E wykrytego za pomocą zwalidowanego testu, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe oraz gdy: ogólny stan pacjenta jest dobry, pacjent nie otrzymywał wcześniej inhibitorów EGFR lub inhibitorów BRAF i stwierdzono prawidłową wydolność narządową. Zgodnie z wskazanymi warunkami, Braftovi powinien być refundowany wyłącznie, gdy: • jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem, • jest przepisywany przez lekarzy doświadczonych w leczeniu raka jelita grubego, • koszt Braftovi zostanie obniżony. <u>Uzasadnienie</u> - Dane z badania klinicznego BEACON wykazały, że Braftovi w skojarzeniu z cetuksymabem wydłuża życie oraz opóźnia progresję choroby o kilka miesięcy w porównaniu z chemioterapią. - Braftovi stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem może odpowiadać na niektóre potrzeby istotne dla pacjentów, w tym wydłużenie życia, ograniczenie działań niepożądanych oraz poprawę w zakresie występowania objawów choroby. Eksperci kliniczni wskazują też, że lek spełnia oczekiwania pacjentów, ponieważ jest prostszy w podaniu (podanie doustne) i ma krótszy czas trwania infuzji niż chemioterapia dożylna. - Przy cenach oficjalnych Braftovi (stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem) nie jest uznawany za kosztowo-efektywny przy progu skłonności do zapłaty 50 000 CAD za rok/QALY we wskazanej populacji w porównaniu z obecnie refundowanymi alternatywami. Analizy ekonomiczne wskazują, że aby zapewnić koszt-efektywność przy tym progu, konieczna jest redukcja ceny Braftovi o 99% oraz redukcja ceny cetuksymabu o 60%. - Przy cenach oficjalnych 3-letni wpływ na budżet wynikający z finansowania Braftovi (stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi co najmniej 113 mln CAD.

[^] Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

* Zalecenie to należy rozważyć, biorąc pod uwagę kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (ceny i zaopatrzenie w produkty medyczne) z 2013 r.

**Z przyczyn formalnych status rekomendacji wskazano jako „odroczone” - brak decyzji MSAC w zakresie objęcia finansowaniem testu BRAF),

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bułgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy			
Cypr	Nie	Nie dotyczy			
Czechy	Tak	Tak			
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Tak	Tak			
Finlandia	Tak	Tak			
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Holandia	Tak	Tak			
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Tak	Tak			
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy			
Litwa	Nie	Nie dotyczy			
Luksemburg	Tak	Tak			
Łotwa	Nie	Nie dotyczy			
Malta	Nie	Nie dotyczy			
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Tak			
Portugalia	Tak	Tak			
Rumunia	Nie	Nie dotyczy			
Słowacja	Tak	Tak			
Słowenia	Tak	Tak			
Szwajcaria	Tak	Tak			
Szwecja	Tak	Tak			
Węgry	Nie	Nie dotyczy			
Włochy	Tak	Tak			

Skróty: CRC – rak jelita grubego; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuc;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Braftovi jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 18 krajach Braftovi finansowany jest m.in. w leczeniu raku jelita grubego,

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna	Enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, wrzesień 2025.
Analiza ekonomiczna	Enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, Analiza ekonomiczna, Warszawa, wrzesień 2025.
Analiza wpływu na budżet	Enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, Analiza wpływu na budżet, Warszawa, wrzesień 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	Enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, wrzesień 2025.

Badania pierwotne i wtórne

Ambrosini 2024	Ambrosini M, Tougeron D, Modest D, Guimbaud R, Kopetz S, Decraecker M, Kim S, Coutzac C, Perkins G, Alouani E, Marmorino F, Pernot S, Sinicrope FA, Elez E, Parent P, Cremolini C, Pietrantonio F, Lonardi S, Gallois C, Taieb J. BRAF + EGFR +/- MEK inhibitors after immune checkpoint inhibitors in BRAF V600E mutated and deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2024 Oct;210:114290. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114290. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39216175.
Aiman 2024	Aiman W, Ali MA, Jumean S, Asfeen U, Garcia J, Quirem M, Ahmad A, Rayad MN, Alkhlaifat O, Al Omour B, Chemarathi VS, Maroules M, Guron G, Shaaban H. BRAF Inhibitors in BRAF-Mutated Colorectal Cancer: A Systematic Review. <i>J Clin Med</i> . 2023 Dec 25;13(1):113. doi: 10.3390/jcm13010113. PMID: 38202120; PMCID: PMC10779564.
Ansab 2025	Ansab M, Rath S, Araib E, Ishaque G, Ramzan NUH, Qasim SA, Sahin IH. Targeted doublet therapy with encorafenib and cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2025 Sep 19;216:104947. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104947. Epub ahead of print. PMID: 40976455.
Garcia-Alfonso 2022	García-Alfonso P, Lièvre A, Loupakis F, Tadmouri A, Khan S, Barcena L, Stintzing S. Systematic review of randomised clinical trials and observational studies for patients with RAS wild-type or BRAFV600E-mutant metastatic and/or unresectable colorectal cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2022 May;173:103646. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103646. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344913.
Boccaccino 2022	Boccaccino A, Borelli B, Intini R, Antista M, Bensi M, Rossini D, Passardi A, Tamperi S, Giampieri R, Antonuzzo L, Noto L, Roviello G, Zichi C, Salati M, Puccini A, Noto C, Parisi A, Rihawi K, Persano M, Crespi V, Libertini M, Giordano M, Moretto R, Lonardi S, Cremolini C. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multicenter experience. <i>ESMO Open</i> . 2022 Jun;7(3):100506. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100506. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696748; PMCID: PMC9271503.
Fernandez-Montez 2024	Fernández-Montes A, Ros J, García-Alfonso P, et al. Safety and efficacy of encorafenib–cetuximab combination in BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: real-world evidence from the CONFIDENCE Spanish multicenter study. <i>ESMO Real World Data and Digital Oncology</i> . 2024;5 doi:10.1016/j.esmorw.2024.100055
Gallois 2024	Gallois C, Bergen ES, Auclin É, Pernot S, Higué J, Trouilloud I, Touchefeu Y, Turpin A, Mazard T, Sartore-Bianchi A, Prenen H, Alberti A, Pilla L, Cuissy S, Wookey V, Perret A, Melchior C, Artru P, Dubreuil O, Drouillard A, Doat S, Lavolé J, Basile D, Perkins G, Jary M, Stintzing S, Ros J, Tougeron D, Taieb J. Efficacy and safety of the combination of encorafenib/cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: an AGEO real-world multicenter study. <i>ESMO Open</i> . 2024 Sep;9(9):103696. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103696. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255538; PMCID: PMC11415680.
Germani 2024	Germani MM, Vetere G, Santamaria F, Intini R, Ghelardi F, Bensi M, Boccaccino A, Minelli A, Carullo M, Ciraci P, Passardi A, Santucci S, Giampieri R, Persano M, Fenocchio E, Puccini A, Lonardi S, Pietrantonio F, Salvatore L, Cremolini C. Treatment of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer after progression to encorafenib and cetuximab: data from a real-world nationwide dataset. <i>ESMO Open</i> . 2024 Apr;9(4):102996. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102996. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38613911; PMCID: PMC11024565.

Guardascione 2025 Guardascione M, et al. Triplet therapy with BRAF inhibitor, anti-EGFR agent, and MEK inhibitor in V600E BRAF-mutant colorectal cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):e15558. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e15558.

Kopetz 2019 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.

Kopetz 2022 QoL Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Belani A, Zhang X, Tabernero J. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100477. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100477. Epub 2022 May 30. PMID: 35653981; PMCID: PMC9271477.

Peeters 2015 Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec 15;21(24):5469-79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341920.

Tabernero 2021 Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088. PMID: 33503393; PMCID: PMC8078423.

Tabernero 2021a Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Yoshino T, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. Management of adverse events from the treatment of encorafenib plus cetuximab for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: insights from the BEACON CRC study. *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100328. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100328. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896698; PMCID: PMC8666642.

Taieb 2022 AE Taieb J, Lonardi S, Desai J, Folprecht G, Gallois C, Marques EP, Khan S, Castagné C, Wasan H. Adverse Events Associated with encorafenib Plus Cetuximab in Patients with BRAFV600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer: An in-depth Analysis of the BEACON CRC Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2023 Mar;22(1):59-66. doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.003. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36653241.

Vetere 2025 Vetere G, Germani MM, Antoniotti C, et al. Prognostic impact of depth of response and early tumour shrinkage in patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer treated with targeted therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2025;17. doi:10.1177/17588359241299975

Zwart 2024 Zwart K, van Nassau SCMW, van der Baan FH, Koopman M, Snaebjornsson P, van Gestel AJ, Vink GR, Roodhart JML. Efficacy-effectiveness analysis on survival in a population-based real-world study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer patients treated with encorafenib-cetuximab. *Br J Cancer*. 2024 Jul;131(1):110-116. doi: 10.1038/s41416-024-02711-w. Epub 2024 May 20. PMID: 38769450; PMCID: PMC11231318.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN ver5.2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Colon Cancer, version 5.2025 – October 30, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428> (data dostępu: 20.02.2026 r.)

Polska adaptacja NCCN ver.5.2024 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Poland, Colon Cancer, version 5.2024 – April 8, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1428> (data dostępu: 20.02.2026 r.)

ESMO v1.3 2025 ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines, v1.3 July 2025, <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer>

ASCO 2022 Morris, V. K., Kennedy, E. B., Baxter, N. N., Benson III, A. B., Cercek, A., Cho, M., ... & Eng, C. (2023). Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 41(3), 678-700. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690>

NICE 2021	Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer, Technology appraisal guidance, Reference number:TA668, Published: 06 January 2021; https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/chapter/1-Recommendations (data dostępu: 20.02.2026 r.)
SMC 2021	Encorafenib (Braftovi) in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy. SMC ID: SMC2312; Published: 10 May 2021; https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-full-smc2312/ (data dostępu: 20.02.2026 r.)
NCPE 2022	Encorafenib (Braftovi®) in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy; HTA ID: 20037; Assessment completed: 28/01/2022 https://www.ncpe.ie/encorafenib-braftovi-in-combination-with-cetuximab-hta-id-20037/ (data dostępu: 20.02.2026 r.)
HAS 2020	BRAFTOVI (encorafenib) in the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy. Published: 16.12.2020; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225446/en/braftovi-encorafenib (data dostępu: 20.02.2026 r.)
PBAC 2021/ PBS 2022	Encorafenib in combination with cetuximab for the treatment of patients with BRAF V600 variant mCRC, who have received prior systemic therapy https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-05/encorafenib-tablet-50-mg-tablet-75-mg-braftovi.html (data dostępu: 20.02.2026 r.)
G-BA 2020	Encorafenib (New Therapeutic Indication: Metastatic Colorectal Cancer with a BRAF V600E Mutation after Prior Systemic Therapy; in Combination with Cetuximab) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/559/#english (data dostępu: 20.02.2026 r.)
CADTH 2021	Encorafenib (Braftovi) in combination with cetuximab, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation, as detected by a validated test, after prior therapy. https://www.cda-amc.ca/encorafenib (data dostępu: 20.02.2026 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Braftovi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi (aktualizacja 05.11.2025)
ChPL Eributix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eributix (aktualizacja 28.01.2026)
Bouvier 2021	Bouvier AM, Jooste V, Sanchez-Perez MJ, Bento MJ, Rocha Rodrigues J, Marcos-Gragera R, Carmona-Garcia MC, Luque-Fernandez MA, Minicozzi P, Bouvier V, Innos K, Sant M; Working Group on Colorectum. Differences in the management and survival of metastatic colorectal cancer in Europe. A population-based study. Dig Liver Dis. 2021 May;53(5):639-645. doi: 10.1016/j.dld.2021.01.021. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33637435.
Cardoso 2021	Cardoso R, Guo F, Heisser T, et. al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):1002-1013. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. Epub 2021 May 25. PMID: 34048685.
Nors 2024	Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. JAMA Oncol. 2024 Jan 1;10(1):54-62. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5098. PMID: 37971197; PMCID: PMC10654928.
Potocki 2023	Potocki PM, Wójcik P, Chmura Ł, Goc B, Fedewicz M, Bielańska Z, Swadźba J, Konopka K, Kwinta Ł, Wysocki PJ. Clinical Characterization of Targetable Mutations (BRAF V600E and KRAS G12C) in Advanced Colorectal Cancer-A Nation-Wide Study. Int J Mol Sci. 2023 May 22;24(10):9073. doi: 10.3390/ijms24109073. PMID: 37240418; PMCID: PMC10219350.
COGNOSCO	Dane przekazane od Wnioskodawcy. Badanie OncoZoom Rak Jelita Grubego – COGNOSCO – listopad 2024.
Taieb 2016	Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Luc Van Laethem J, Sargent DJ, Alberts SR, Emile JF, Laurent Puig P, Sinicrope FA. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. J Natl Cancer Inst. 2016 Dec 31;109(5):djw272. doi: 10.1093/jnci/djw272. PMID: 28040692; PMCID: PMC6075212.
Żok 2024	Żok J, Bieńkowski M, Radecka B, et al. Treatment outcomes of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer: a Polish retrospective cohort study. Contemporary Oncology/Współczesna onkologia. 2024;28(4):297-303. doi:10.5114/wo.2024.146953