



Rekomendacja nr 51/2026

z dnia 21 kwietnia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Braftovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego
B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej **pod warunkiem** obniżenia ceny leku, co najmniej do poziomu zapewniającego efektywność kosztową względem wszystkich komparatorów oraz wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu CAP zabezpieczającego wydatki płatnika publicznego ponoszone na enkorafenib na poziomie liczebności populacji nie wyższym niż oszacowana w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.4. oraz katalogu chemioterapii dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem szeregu terapii. Brak jest refundacji celowanego leczenia dla pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E. Zarówno enkorafenib jak i cetuksymab nie są aktualnie refundowane w analizowanym wskazaniu.

Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest rekomendowany jako jedyne leczenie celowane, przez wytyczne europejskie (ESMO), amerykańskie (NCCN, ASCO) oraz polską adaptację wytycznych NCCN, w leczeniu pacjentów z przerzutowym CRC z obecnością mutacji BRAF V600E w drugiej i kolejnych linii leczenia.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla jednego z komparatorów (schemat FOLFIRI).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu. Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z wynikami przedłożonych badań klinicznych.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wyłącznie na podstawie danych raportowanych w ramieniu enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON oraz badań obserwacyjnych. Porównanie pośrednie nie obejmowało wyników w zakresie bezpieczeństwa porównywanych terapii.

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.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu cetuksymabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariantcie bez RSS, jak i z RSS. Oszacowany ICUR dla porównania z FOLFIRI wyniósł [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE]

Należy wskazać, iż obecnie dostęp do leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem jest możliwy w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, w tym: niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, ograniczenia w zakresie dostępnych dowodów nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem przyjętych komparatorów, przekładającą się na ograniczenie wiarygodności oszacowań analizy ekonomicznej, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego, a także pozytywne warunkowo Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne po spełnieniu warunków ujętych w sentencji. Agencja podkreśla konieczność szczególnego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii, biorąc pod uwagę ograniczenia dot. oceny względnej efektywności na podstawie przedłożonych analiz.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Braftovi (enkorafenib), kaps. twarde, 75 mg, 42 szt. kod GTIN: 03573994003946, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

w programie lekowym B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej (1213.0, Enkorafenib).

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.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej u pacjentów wskazał:

- FOLFIRI;
- FOLFIRI + aflibercept;
- FOLFIRI + bewacyzumab;
- FOLFOX;
- FOLFOX + bewacyzumab;
- triflurydyna + typiracyl;
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab;
- regorafenib;
- frukwintynib.

Wybór uznaje się za zasadny. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w ramach analizy klinicznej (ze względu na dostępność dowodów) przedstawiono porównanie jedynie względem

schematu FOLFIRI. W ramach analizy ekonomicznej, dla komparatorów (oprócz FOLFIRI) przyjęto założenie dot. równoważności skuteczności ze schematem FOLFIRI lub transfer danych z badań w populacjach zbliżonych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Enkorafenib (kod ATC: L01EC03) jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K).

W dniu 02.06.2020 r. miało miejsce rozszerzenie wskazania do leczenia skojarzonego enkorafenib + cetuksymab u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Leczenie CRC w skojarzeniu z cetuksymabem to podanie enkorafenibu doustnie w dawce 300 mg (cztery kapsułki 75 mg) raz na dobę. Cetuksymab jest stosowany w dawce 400 mg/m² pc. dożylnie w 2-godzinym wlewie podczas pierwszej dawki i 250 mg/m² pc. w 1-godzinym wlewie podczas kolejnych dawek – w odstępach 7-dniowych lub w dawce 500 mg/m² pc. dożylnie w 2-godzinym wlewie – w odstępach 14-dniowych.

Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych (w ramach programu lekowego B.59.) oraz w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (w ramach programu lekowego B.6.)

Cetuksymab nie jest finansowany w leczeniu raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla jednego z komparatorów (schemat FOLFIRI). W porównaniu pośrednim 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.

Skuteczność

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 61% [HR(95% CI) = 0,39 (0,19; 0,81); p=0,0121] oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 70% [HR(95% CI) = 0,30 (0,14; 0,68); p=0,0036].

Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z wynikami badania klinicznego BEACON.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wyłącznie na podstawie danych raportowanych w ramieniu enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON oraz badań obserwacyjnych. Porównanie pośrednie nie obejmowało wyników w zakresie bezpieczeństwa porównywanych terapii.

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.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem syntezy wyników w ramach niniejszej analizy jest brak możliwości ilościowego porównania ze wszystkimi przyjętymi komparatorami. W ramach porównania pośredniego ze schematem FOLFIRI uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące OS i PFS, porównanie pośrednie nie obejmowało wyników w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa.

Pacjenci z mutacją BRAF stanowili podgrupę pacjentów (wyodrębnionych w ramach retrospektywnej analizy) włączonych do badania Peeters 2015. Brak jest pełnej charakterystyki dla ww. subpopulacji. Przedstawione wyniki względnej efektywności klinicznej cechuje wysoka niepewność.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce przyjętych komparatorów wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi i wyższymi kosztami, szacowany ICUR wyniósł odpowiednio:

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

Przy wartości ICUR określonej 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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi od

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z przedłożonej analizy klinicznej, tj. braku dostępności danych dotyczących skuteczności klinicznej dla wszystkich przyjętych komparatorów. W ramach AKL przeprowadzono porównanie pośrednie jedynie względem schematu FOLFIRI, dla pozostałych porównań brak jest danych klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie. Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto produktu leczniczego Braftovi określona zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku. Obecnie leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem jest finansowane w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych – w 2025 roku leczonych było 41 pacjentów (łącznie koszt 2,78 mln PLN).

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej terapii u pacjentów z przerzutowym CRC z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe, w wariantcie z uwzględnieniem RSS, [REDAKTOWANO]

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib) w wariantcie z RSS wynosi [REDAKTOWANO]. Koszty produktu Erbitux (cetuksymab) wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANO] w I i II roku refundacji.

Ograniczenia

Istnieje niepewność co do oszacowanej przez Wnioskodawcę rzeczywistej liczby pacjentów stosujących połączenie enkorafenibu i cetuksymabu w przypadku pozytywnej decyzji dot. objęcia ocenianych produktów leczniczych refundacją. Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W opinii Agencji zaproponowany RSS należy uzupełnić o mechanizm dzielenia ryzyka typu CAP zabezpieczającego wydatki płatnika publicznego ponoszone na enkorafenib na poziomie liczebności populacji nie wyższym niż oszacowana w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Uwagi do programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Sugeruje się dodanie wstępnej oceny oraz monitorowania dermatologicznego pacjentów leczonych enkorafenibem włączanych do ocenianego programu lekowego, co wynika z zapisów ChPL Braftovi.

Agencja podkreśla konieczność szczególnego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii, biorąc pod uwagę ograniczenia dot. oceny względnej efektywności na podstawie przedłożonych analiz.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

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 2023.

Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest rekomendowany, jako jedyne leczenie celowane, przez wytyczne NCCN ver.5.2025, NCCN ver.5.2024, ASCO 2023 oraz ESMO v1.3 2025 w leczeniu pacjentów z przerzutowym CRC z obecnością mutacji BRAF V600E w drugiej i kolejnej linii leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 rekomendacje pozytywne – HAS 2020 (Francja), PBAC 2021 (Australia), 3 pozytywne warunkowo – NICE 2021 (Anglia), 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 wskazania dodatkowej korzyści klinicznej.

Jako podstawę oceny klinicznej wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują wyniki randomizowanego badania III fazy BEACON, w którym wykazano, że skojarzenie enkorafenib + cetuksymab prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie znaczącego wydłużenia OS i PFS 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.

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

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Braftovi w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2224.2025.16.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu: Braftovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 47/2026 z dnia 20 kwietnia 2026 roku.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2026 z dnia 20 kwietnia 2026 roku w sprawie oceny leku Braftovi (encorafenibum) w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”
2. 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.