



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu:

W skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

1	SPIS REŚCI	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....	3
4	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
4.1	Przedmiot analizy	4
4.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	4
4.3	Ocena wielkości populacji docelowej	4
4.4	Ocena siły interwencji.....	4
4.5	Ocena jakości dowodów naukowych	4
4.6	Ocena niepewności wnioskowania	5
4.7	Podsumowanie	5
5	PRZEDMIOT ANALIZY	6
5.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
5.2	Dodatkowe informacje.....	7
6	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
6.1	Opis stanu klinicznego	8
6.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
6.3	Technologie alternatywne	10
4.3.1	Technologie alternatywne wg EMA.....	10
4.3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	11
4.3.3	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.	12
4.3.4	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	13
5.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	13
6.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	14
6.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	14
6.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych.....	14
7.	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	14
8.	SZACOWANIE LYG.....	17
9.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	18
10.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	20
11.	DODATKOWE INFORMACJE.....	20
12.	PIŚMIENNICTWO	20

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 Przedmiot analizy

Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

3.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak jelita grubego jest czwartym najczęściej diagnozowanym rakiem na świecie, z około 1,3 miliona nowych przypadków. Stanowił przyczynę około 550 000 zgonów w 2018 roku (zgodnie z danymi GLOBOCAN). U około 25% nowo zdiagnozowanych pacjentów występują przerzuty, a u około 10% przypadków osób z rakiem jelita grubego z przerzutami wykrywa się mutacje genu BRAF.

Wnioskowana terapia (enkorafenib z cetuksymabem) jest wskazana w wytycznych klinicznych NCCN 2021 jako stosowana w drugiej i trzeciej linii leczenia po leczeniu systemowym.

W ramach alternatywnych opcji finansowanych na podstawie Obwieszczenia MZ, zgodnie z Załącznikiem B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20), wskazać można:

- oksaliplatyna, irynotekan, fluorouracyl, kapecytabina, folinian wapnia, bewacyzumab (1 lub 2 linia leczenia),
- triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem (3 lub 4 linia leczenia),
- afilibercept (2 linia leczenia).

3.3 Ocena wielkości populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 639 pacjentów.

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, liczba nowych przypadków zachorowania na jelita grubego w 2020 roku w Polsce wynosiła 25 597. Zgodnie z EPAR u 25% pacjentów przy diagnozie wykrywa się przerzuty, a mutacja BRAF V600E wykrywana jest u ok. 10% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Założono, że populacja ta stanowi populację docelową

3.4 Ocena siły interwencji

Badanie RCT The BEACON CRC (ARRAY 818-302), w którym pacjenci byli zrandomizowani do 3 grup: terapia potrójna, terapia podwójna oraz grupa kontrolna. W ramach charakterystyki populacji oraz wyników badania uwzględniono jedynie porównanie populacji otrzymującej terapię podwójną (odpowiadającej wnioskowanej populacji) i grupę kontrolną (irynotekan/cetuksymab lub FOLFIRI/cetuksymab). Wyniki badania wskazały na i.s. dłuższy OS w ramieniu interwencji o 3,4 miesiąca oraz i.s. dłuższy PFS w ramieniu interwencji o 2,8 miesiąca. Wykazano lepsze wyniki w ramieniu interwencji w zakresie mediany czasu do spadku jakości życia o 10% według kwestionariuszy FACT-C, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30. Badanie nie było zaślepienie (open label), w związku z czym ryzyko błędu systematycznego RoB2 w zakresie "Zaślepienie badaczy i pacjentów" oceniono na wysokie. Ryzyko błędu w pozostałych domenach oceniono na niskie lub umiarkowane.

3.5 Ocena jakości dowodów naukowych

Wyniki dotyczące skuteczności enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe, oparto na jednym, głównym badaniu RCT. Badanie The BEACON CRC (ARRAY 818-302), w którym pacjenci byli zrandomizowani do 3 grup: terapia potrójna, terapia podwójna oraz grupa kontrolna. W ramach charakterystyki populacji oraz wyników badania uwzględniono jedynie porównanie populacji otrzymującej terapię podwójną (odpowiadającej wnioskowanej populacji) i grupę kontrolną.

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Wysokie ryzyko błędu określono w przypadku domeny "Zaślepienie badaczy i pacjentów" ze względu na brak zaślepienia badania (open

label). Domenom "Zaślepienie oceny wyników" i "Kompletność danych" przypisano niskie ryzyko. Nie zidentyfikowano innych czynników wpływających na wystąpienie błędu systematycznego.

3.6 Ocena niepewności wnioskowania

W ramach oceny skuteczności enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe, oparto na jednym, głównym badaniu RCT. Jako główne aspekty dotyczące oceny niepewności wnioskowania skuteczności wnioskowanej terapii należy wskazać na typ badania - niezaślepienie, open label - oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji pochodzących z długiego okresu obserwacji.

3.7 Podsumowanie

Rejestracja leku nastąpiła po 01.01.2017. Lek Braftovi w skojarzeniu z cetuksymabem nie jest finansowany na podstawie Obwieszczenia MZ we wnioskowanym wskazaniu. Lek Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z binimetynibem jest finansowany w ramach programu lekowego B.59: Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43). Lek nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI. Lek był oceniany w ramach RDTL we wskazaniu: rak esicy (ICD10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuximabem. Dodatkowo był poddawany ocenie w innym wskazaniu, w ramach programu lekowego: Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43).

W ramach randomizowanego, otwartego, wielośrodkowego badania III fazy ARRAY-818-302 enkorafenib doustnie w dawce 300 mg na dobę (zgodnie z CHPL) w skojarzeniu z cetuksymabem podawano 220 pacjentom. Grupę kontrolną (n=221) stanowili pacjenci, którym podawano irynotekan z cetuksymabem lub irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, stosowanie omawianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego o 3,4 msc (9,3 msc vs 5,9 msc) oraz przeżycia wolnego od progresji o 2,8 msc (4,3 msc vs 1,5 msc). Dodatkowo stosowanie wnioskowanej technologii związane było z uzyskaniem odpowiedzi u wyższego o 17,7% odsetka pacjentów (19,5% vs 1,8%).

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Braftovi
Substancja czynna	Enkorafenib
Kod ATC	L01XE46
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-09-19
Zarejestrowane wskazanie	W skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.
Oceniane wskazanie	W skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.
Podmiot odpowiedzialny	Pierre Fabre Medicament
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda
Droga podania	doustnie
Dawkowanie	Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 300 mg (cztery kapsułki 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem.
Schemat leczenia	Lek stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem
Czas leczenia	Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Szczegółowe warunki stosowania	Leczenie enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
Badania diagnostyczne	Szczegółowy opis poniżej.
Badania przy kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none">- Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem należy u pacjenta potwierdzić przerzutowego raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E za pomocą zwalidowanego testu.- Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia zaleca się wyrównanie nieprawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy, w tym magnezu i potasu, oraz skontrolowanie stanu pacjenta pod kątem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmie)- badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet), pełną morfologię krwi;- Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia.- U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, odnotowano również przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem zaleca się

	<p>wykonanie badań dermatologicznych, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p>- Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych.</p>
Badania przy monitorowaniu	<p>- Stan pacjentów należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego.</p> <p>- Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia zaleca się wyrównanie nieprawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy, w tym magnezu i potasu, oraz skontrolowanie stanu pacjenta pod kątem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmie)</p> <p>- Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia.</p> <p>- U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, odnotowano również przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem zaleca się wykonanie badań dermatologicznych, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p>- Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywacją RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących enkorafenib należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi</p> <p>- Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>- Zaleca się uważniejsze monitorowanie działań toksycznych enkorafenibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co obejmuje badanie lekarskie i wykonywanie badań czynnościowych wątroby wraz z oceną EKG oraz inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>- Stężenie kreatyniny we krwi należy monitorować stosownie do wskazań klinicznych i przy zwiększeniu stężenia kreatyniny należy zmodyfikować dawkę lub przerwać leczenie.</p>

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Braftovi]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	TAK
Lek biobiodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych

oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C18-C21

Obszar terapeutyczny: Nowotwory układu pokarmowego

Opis problemu zdrowotnego

Rak jelita grubego jest czwartym najczęściej diagnozowanym rakiem na świecie, z około 1,3 miliona nowych przypadków. Stanowił przyczynę około 550 000 zgonów w 2018 roku (zgodnie z danymi GLOBOCAN). U około 25% nowo zdiagnozowanych pacjentów występują przerzuty, a u około 50% pacjentów dochodzi ostatecznie do wykształcenia się choroby przerzutowej.

W czasie diagnozy u 8-12% przypadków osób z rakiem jelita grubego z przerzutami wykrywa się mutacje genu BRAF. Rak jelita grubego z mutacją BRAF V600 jest uznawany za odrębny podtyp CRC, o unikalnych cechach klinicznych, co wiąże się z gorszym rokowaniem i negatywnym wpływem na OS i PFS.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Braftovi stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Rak jelita grubego i odbytnicy C18-C19.0, C20, C21-C21.8, Z12.1-Z12.13, Z85.03-Z85.048, Z86.010 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C18-C21. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 912,8 (771,8 - 1 073,6);
 - Kobiety: 729,5 (601,6 - 853,1);
 - Mężczyźni: 1 108,1 (938,4 - 1 279,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 886,8 (746,7 - 1 047,6);
 - Kobiety: 708,6 (578,4 - 838,2);
 - Mężczyźni: 1 076,7 (898,4 - 1 255,9);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

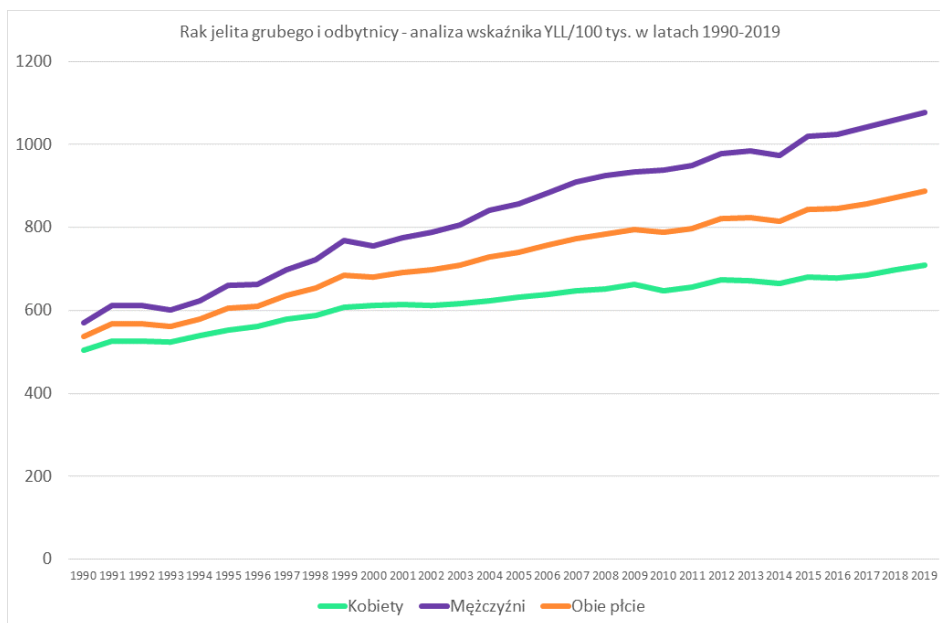
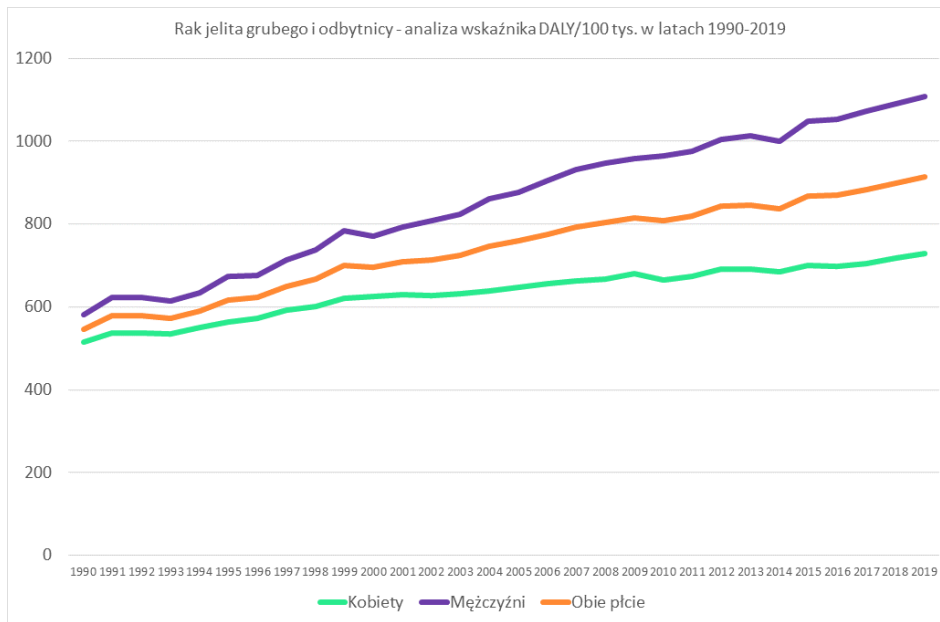


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak jelita grubego i odbytnicy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Rak jelita grubego i odbytnicy	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Rak jelita grubego i odbytnicy

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	140 487,8 (174 144,3 - 111 650,3)	200 351,0 (251 669,6 - 158 904,0)	340 838,7 (286 991,0 - 402 628,1)
DALY	144 624,6 (178 758,4 - 115 596,1)	206 194,7 (257 439,4 - 163 722,1)	350 819,3 (296 650,4 - 412 619,3)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

4.3.1 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Powszechne schematy leczenia drugiego rzutu obejmują wlew FOLFIRI lub irynotekan z lub bez cetuksymabu lub panitumumabu.

Jedną z opcji rekomendowanych przez ESMO i NCCN u pacjentów, u których wcześniej stosowano terapię opartą na oksaliplatynie lub irynotekanie jest leczenie z wykorzystaniem kombinacji irynotekanu/cetuksymabu.

EMA zatwierdziła pojedyncze leki regorafenib i triflurydyna + tipiracyl jako doustne terapie ratujące u pacjentów z chorobą oporną na chemioterapię, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapią biologiczną antyVEGF. Aktualne wytyczne ESMO i NCCN uwzględniają te środki jako dodatkową linię terapii u pacjentów z mCRC, u których doszło do progresji poprzez standardowe terapie

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

- FOLFIRI (fluorouracyl, kwas foliowy i irynotekan) we wlewie,
- irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem/panitumumabem,

- irynotekan,
- regorafenib,
- triflurydyna + tipiracyl.

4.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi NCCN: Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem lub panitumumabem zalecany jest u pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600:

- z nieoperacyjnymi, metachronicznymi przerzutami, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy stosowano leczenie adjuwantowe (FOLFOX/CAPEOX);
- jako leczenie systemowe w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej u chorych, u których stosowano wcześniej: terapię opartą na oksaliplatinie, bez irynotekanu / terapię opartą na irynotekanie, bez oksaliplatyny/ terapię opartą na oksaliplatinie i irynotekanie;
- jako kontynuację leczenia u pacjentów leczonych przy wykorzystaniu schematów nieopartych na irynotekanie lub oksaliplatinie, a następnie leczonych przy wykorzystaniu schematów opartych na FOLFOX lub CAPEOX lub terapii FOLFOX lub CAPEOX plus bewacyzumab.

Wytyczne kliniczne dotyczące przerzutowego raka jelita grubego opracowane przez JSMO–ESMO opublikowane zostały przed rokiem rejestracji leku (2017 r.)

Wytyczne ASCO 2020 nie zawierają informacji o zaleceniu stosowania ocenianej technologii u pacjentów z późnym stadium raka jelita grubego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2021, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf</p> <p>Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem lub panitumumabem zalecany jest u pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600: z nieoperacyjnymi, metachronicznymi przerzutami, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy stosowano leczenie adjuwantowe (FOLFOX/CAPEOX); jako leczenie systemowe w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej u chorych, u których stosowano wcześniej: terapię opartą na oksaliplatinie, bez irynotekanu / terapię opartą na irynotekanie, bez oksaliplatyny/ terapię opartą na oksaliplatinie i irynotekanie; jako kontynuację leczenia u pacjentów leczonych przy wykorzystaniu schematów nieopartych na irynotekanie lub oksaliplatinie, a następnie leczonych przy wykorzystaniu schematów opartych na FOLFOX lub CAPEOX lub terapii FOLFOX lub CAPEOX plus bewacyzumab.</p> <p>Wytyczne NCCN, w ramach danej linii leczenia, w zależności od wcześniej stosowanego schematu uwzględniają następujące opcje alternatywne:</p> <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI/ irynotekan/ terapia skojarzona FOLFIRI lub irynotekan +bewacyzumab (lub ziv-aflibercept lub ramucirumab) • FOLFOX/CAPEOX LUB FOLFOX/CAPEOX ± bewacyzumab, • Regorafenib lub terapia skojarzona triflurydyna + tipiracyl ± bewacyzumab, • Irynotekan + oksaliplatyna ± bewacyzumab. <p>Trzecia linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib lub terapia skojarzona triflurydyna + tipiracyl ± bewacyzumab.
Wytyczna kliniczna 2	<p>Japanese Society of Medical Oncology - European Society for Medical Oncology, JSMO–ESMO 2017, Pan-azjatyckie https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155929/</p>

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
	<p>Cytoredukcja i kontrola choroby (kontrola progresji) u pacjentów z mutacją BRAF (BRAF mt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane opcje leczenia: chemioterapia w oparciu o schemat dwulekowy + bewacyzumab (chemioterapia w oparciu o schemat dwulekowy: Schemat SOX jest alternatywą dla FOLFOX lub CAPOX, natomiast schemat S-1 w skojarzeniu z irynotekaniem jest alternatywą dla FOLFIRI), • Druga opcja: FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab. <p>Trzecia linia leczenia:</p> <p>Cytoredukcja i kontrola choroby (kontrola progresji) u pacjentów z mutacją BRAF (BRAF mt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane opcje leczenia: Regorafenib lub terapia skojarzona oparta na triflurydynie + typiracylu, • Druga opcja: brak.
Wytyczna kliniczna 3	<p>American Society of Clinical Oncology, ASCO 2020, USA https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.19.00367</p> <p>Wytyczne nie zawierają informacji o zaleceniu stosowania ocenianej technologii (enkorafenibu) u pacjentów z późnym stadium raka jelita grubego.</p> <p>Jako opcje alternatywne w ramach drugiej linii leczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • irynotekan lub schemat dwulekowy oparty na irynotekanie (z fluoropirymidyną) (ang. irinotectan-doublet (with fluoropyrimidine)), • schemat dwulekowy oparty na oksaliplatynie (z fluoropirymidyną) (oxaliplatin- based doublet chemotherapy (with fluoropyrimidine)), • alternatywna chemioterapia ± bewacyzumab, • chemioterapia oparta na irynotekanie ± ziv-aflibercept, • chemioterapia oparta na irynotekanie ± ramucirumabie, • terapia oparta na lekach anty EGFR. <p>Trzecia i czwarta linia</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafenib, • terapia skojarzona oparta na triflurydynie + typiracylu.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Jako komparatory dla enkorafenibu stosowane w ramach 2 linii leczenia wymienia się:

- FOLFOX/CAPEOX ± bewacyzumab (JSMO–ESMO, NCCN)
- FOLFIRI w skojarzeniu z afliberceptem/ ramucirumabem/bewacyzumabem (NCCN, JSMO–ESMO) lub SOX w skojarzeniu z bewacyzumabem, lub S-1 w skojarzeniu z irynotekaniem + bewacyzumabem (JSMO–ESMO); terapię skojarzoną irynotekan + bewacyzumab (NCCN) / irynotekan + aflibercept / ramucirumab (NCCN, ASCO); monoterapię FOLFIRI (NCCN) irynotekan (NCCN, ASCO)
- Irynotekan w skojarzeniu z oksaliplatyną ± bewacyzumabem (NCCN),
- Terapie oparte na lekach antyEGFR (ASCO),
- Schemat dwulekowy oparty na oksaliplatynie / irynotekanie (z fluoropirymidyną) (ASCO),
- Alternatywna chemioterapia w skojarzeniu lub bez bewacyzumabu (ASCO),
- Regorafenib lub terapia skojarzona triflurydyna + typiracyl ± bewacyzumab (NCCN).

Komparatory wskazane w ramach 3 linii leczenia:

- Regorafenib,
- Terapia skojarzona triflurydyna + tipiracyl ± bewacyzumab.

4.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii - oceniany lek jest stosowany w drugiej i trzeciej linii leczenia po leczeniu systemowym.

4.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe:

oksaliplatyna, irynotekan, fluorouracyl, kapecytabina, folinian wapnia, bewacyzumab (w ramach PL B.4 - 1 lub 2 linia leczenia), triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem (w ramach PL B.4 - 3 lub 4 linia leczenia), afillibercept (w ramach PL B.4 - 2 linia leczenia), cetuksymab (w ramach PL B.4 - 1 linia leczenia), panitumumab (w ramach PL B.4 - 1 linia leczenia)

Załącznik B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

5. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
GLOBOCAN, liczba nowych przypadków zachorowania na jelita grubego w 2020 roku w Polsce - 25 597 Zgodnie z EPAR u 25% pacjentów przy diagnozie wykrywa się przerzuty, a mutacja BRAF V600E wykrywana jest u ok. 10% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Założono, że populacja ta stanowi populację docelową
Populacja docelowa
639
Zakres min-max
b.d.
Zapadalność
639
Źródła
Globocan https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf
Ograniczenia
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 639 pacjentów.

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

6. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

6.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocena jakości badania - The BEACON CRC (ARRAY 818-302)		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	umiarkowane
	Ukrycie kodu alokacji	umiarkowane
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
	Zaślepienie oceny wyników	niskie
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Ocenę wiarygodności randomizowanego badania przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane Risk of Bias wersja 2 (RoB2). Wysokie ryzyko błędu określono w przypadku domeny "Zaślepienie badaczy i pacjentów" ze względu na brak zaślepienia badania (open label). Domenom "Zaślepienie oceny wyników" i "Kompletność danych" przypisano niskie ryzyko. Nie zidentyfikowano innych czynników wpływających na wystąpienie błędu systematycznego.	

6.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego The BEACON CRC (ARRAY 818-302) (RCT) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Wysokie ryzyko błędu określono w przypadku domeny "Zaślepienie badaczy i pacjentów" ze względu na brak zaślepienia badania (open label). Domenom "Zaślepienie oceny wyników" i "Kompletność danych" przypisano niskie ryzyko. Nie zidentyfikowano innych czynników wpływających na wystąpienie błędu systematycznego.

7. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Kliniczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w dawce 300mg w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z irynotekaniem z cetuksymabem lub FOLFIRI (irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy) z cetuksymabem w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe oceniano w 1 badaniu RCT.

W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionego badania.

Badanie 1		
Nazwa badania	The BEACON CRC (ARRAY 818-302)	
Ocena siły interwencji - typ badania	randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, z grupą kontrolną	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	irynotekan z cetuksymabem lub FOLFIRI (irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy) z cetuksymabem
	Okres obserwacji	12,3 miesiąca
	Okres leczenia	Mediana czasu ekspozycji wyniosła 19 tygodni u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i 7 tygodni u pacjentów leczonych irynotekaniem/cetuksymabem lub FOLFIRI/cetuksymabem (grupa kontrolna).
	Liczba pacjentów	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem (grupa interwencyjna): n=220 pacjentów; Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem (grupa kontrolna): n= 221
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	przeżycie wolne od progresji (PFS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) (miesiące)
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4.1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 5.5		

	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.5 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.5 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1.9	
	Opis	HR (95% CI) = 0,44 (0,35;0,55) p=< 0.0001	
Przeżycie			
Punkt końcowy 1	całkowite przeżycie (OS)		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	HR	
	Wartość	0.61	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.48	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.77	
	Wartość p	< 0.0001	
	Opis	interwencja vs komparator	
	Parametr statystyczny inny 2	Mediana (miesiące)	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 9.3 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 8 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 11.3	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 5.9 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5.1 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.1	
	Parametr statystyczny inny 3	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 12.3 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 11.1 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 14.1	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 12.9 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 10.9 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 14.6	
	Wyleczenie		
	Punkt końcowy 1	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)	
		Drugorzędowy	
Parametr statystyczny inny 1		odpowiedź całkowita (CR) (%)	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 3.2	
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 0	
Opis		grupa interwencyjna n=7/220; grupa kontrolna: n=0	
Parametr statystyczny inny 2		odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (%)	
Wartość p		<0.0001	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 19.5 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 14.5 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 25.4	
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 1.8 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.5 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 4.6	
Opis		grupa interwencyjna: n=43/220; grupa kontrolna: n=4/221	
Parametr statystyczny inny 3		odpowiedź częściowa (PR) (%)	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 16.4	
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 1.8	
Opis		grupa interwencyjna: n=36/220 grupa kontrolna: n=4/221	
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem			
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia)		
	Drugorzędowy		
	Opis	I: 212/216 (98,1%) K: 190/193 (98,4%)	
Jakość życia			
Punkt końcowy 1	EORTC QLQ-C30 - spadek jakości życia o 10%		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	Mediana czasu do spadku jakości życia o 10% wg EORTC QLQ-C30 (miesiące)	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.6	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 2.2	
	Parametr statystyczny względny 2	HR	
	Wartość	0.54	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.43	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.69	
	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)		
Punkt końcowy 2	EQ-5D-5L - spadek jakości życia o 10%		

	Drugorzędowy																
	Parametr statystyczny inny 1	Mediana czasu do spadku jakości życia o 10% wg EQ-5D-5L (miesiące)															
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 5.36															
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 2.37															
	Parametr statystyczny względny 2	HR															
	Wartość	0.49															
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.39															
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.63															
	EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L)																
Punkt końcowy 3	FACT-C - spadek jakości życia o 10%																
	Drugorzędowy																
	Parametr statystyczny inny 1	Mediana czasu do spadku jakości życia o 10% wg FACT-C (miesiące)															
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.63															
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 2.04															
	Parametr statystyczny względny 2	HR															
	Wartość	0.57															
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.45															
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.72															
	Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer (FACT-C)																
Wykres Kaplana-Mayera	<p>Rycina 4: Badanie ARRAY-818-302: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite (data graniczna: 15 sierpnia 2019)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ENCO+CETUX</th> <th>Kontrola</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ilość zdarzeń (%)</td> <td>128 (58.2)</td> <td>157 (71.0)</td> </tr> <tr> <td>Mediana (miesiące)</td> <td>9.30</td> <td>5.88</td> </tr> <tr> <td>Stratyfikowany HR</td> <td>0.61 (0.48, 0.77)</td> <td>Ref</td> </tr> <tr> <td>Wartość p log-rank</td> <td><0.0001</td> <td>Ref</td> </tr> </tbody> </table> <p>ENCO+CETUX: 220, 206, 181, 143, 105, 70, 47, 33, 26, 13, 7, 5, 2, 0, 0 Kontrola: 221, 183, 142, 98, 65, 42, 33, 18, 13, 6, 4, 1, 0, 0, 0</p>			ENCO+CETUX	Kontrola	Ilość zdarzeń (%)	128 (58.2)	157 (71.0)	Mediana (miesiące)	9.30	5.88	Stratyfikowany HR	0.61 (0.48, 0.77)	Ref	Wartość p log-rank	<0.0001	Ref
	ENCO+CETUX	Kontrola															
Ilość zdarzeń (%)	128 (58.2)	157 (71.0)															
Mediana (miesiące)	9.30	5.88															
Stratyfikowany HR	0.61 (0.48, 0.77)	Ref															
Wartość p log-rank	<0.0001	Ref															
Komentarz	źródło: CHPL Mediana (miesiące) W ramieniu interwencji= 9,30 W ramieniu komparatora= 5,88																
Wartość LYG	LYG/QUALYG w horyzoncie badania	0.25															
	LYG/QUALYG w horyzoncie rocznym	0.131															
	LYG/QUALYG w horyzoncie dożywotnim	1.158															
	Ograniczenia badania																
Opis ograniczeń	- brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji pochodzących z długiego okresu obserwacji																
	Dodatkowe informacje																
Komentarz	W ramach badania pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup: terapia potrójna (enkorafenib, binimetynib, cetuksymab; n= 222 pacjentki), terapia podwójna oraz grupa kontrolna. W ramach charakterystyki populacji oraz wyników badania uwzględniono jedynie porównanie populacji otrzymującej terapię podwójną (odpowiadającej wnioskowanej populacji) i grupę kontrolną.																

Profil bezpieczeństwa enkorafenibu w dawce 300mg, stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty. Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9%.

Podsumowanie oceny siły interwencji

Badanie RCT The BEACON CRC (ARRAY 818-302), w którym pacjenci byli zrandomizowani do 3 grup: terapia potrójna, terapia podwójna oraz grupa kontrolna. W ramach charakterystyki populacji oraz wyników badania uwzględniono jedynie porównanie populacji otrzymującej terapię podwójną (odpowiadającej wnioskowanej populacji) i grupę kontrolną. Wyniki badania wskazały na i.s. dłuższy OS w ramieniu interwencji o 3,4 miesiąca oraz i.s. dłuższy PFS w ramieniu interwencji o 2,8 miesiąca. Wykazano lepsze wyniki w ramieniu interwencji w zakresie mediana czasu do spadku jakości życia o 10% według kwestionariuszy FACT-C, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30. Badanie nie było zaślepione (open label), w związku z czym ryzyko błędu systematycznego RoB2 w zakresie "Zaślepianie badaczy i pacjentów" oceniono na wysokie. Ryzyko błędu w pozostałych domenach oceniono na niskie lub umiarkowane.

8. SZACOWANIE LYG

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST (ang. *restricted mean survival time*), która mierzy średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL). RMST można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (ang. *life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmuje:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji oraz ramię komparatora w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego. W przypadku badań jednoramiennych wyliczenie wartości LYG jest niemożliwe,
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia,
- ChPL lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu,
- w przypadku przeprowadzenia analizy z innymi założeniami dotyczącymi punktów odcięcia niż opisane w metodyce, należy określić i zdefiniować nowy punkt czasowy do którego ma być wyliczony wskaźnik LYG.

Obliczenia wykonano w środowisku R (wersja 4.0.3) przy zastosowaniu programu RStudio (wersja 1.3.959). Kalkulację RMST przeprowadzono wyłącznie w przypadku badań z grupą kontrolną, w których przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego. W analizie, na etapie rekonstrukcji odtworzono przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wraz z 95% CI. Wielkość/siła efektu interwencji i komparatora przedstawiono jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera uzyskując miarę ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu (RMST). Zyskane lata życia (ang. *life years gained, LYG*) to różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora. Z analizy wyliczania wartości LYG wykluczono badania dwuramienne, dla których nie wykazano istotności statystycznej w przeżyciu całkowitym. W tym przypadku wyliczono wartości RMST dla

ramienia interwencji rozumianej jako siła efektu interwencji czyli ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu.

Rekonstrukcja danych

W procesie analitycznym zastosowano procedurę rekonstrukcji danych do poziomu pacjenta. Procedurę odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta (*IPD - individual patient data*) przeprowadzono przy użyciu pakietu *IPDfromKM*². Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD służą do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

Szacowanie wartości RMST w horyzoncie rocznym i horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie rocznym ($\tau = 12$ miesięcy) oraz w horyzoncie badania ($\tau =$ maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania) oszacowano przy wykorzystaniu pakietu *survRM2*³.

Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania przeprowadzono parametryczną ekstrapolację funkcji przeżycia korzystając z pakietu *survHE*⁴. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia zastosowano rozkład Weibulla.

Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który oszacowano korzystając z pakietu *flexsurv*⁵. Horyzont dożywności zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia wynosi 10%.

Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Estymowane wartości inkrementalne RMST.

Horyzont	Wartość inkrementalna RMST
Roczny	0.131
Badania	0.25
Dożywności	1.158

9. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

² Na Liu and J. Jack Lee (2020). *IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data*. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

³ Hajime Uno, Lu Tian, Miki Horiguchi, Angel Cronin, Chakib Battioui and James Bell (2020). *survRM2: Comparing Restricted Mean Survival Time*. R package version 1.0-3. <https://CRAN.R-project.org/package=survRM0032>

⁴ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

⁵ Christopher Jackson (2016). *flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi: 10.18637/jss.v070.i08

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii:

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (2020), Francja https://has-sante.fr/jcms/p_3225446/fr/braftovi-encorafenib	pozytywna	Swoją opinię HAS uzasadnia wynikami z otwartego badania III fazy. Wykazano w nim większą skuteczność dla leku encorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z kombinacją iryrotekan/cetuksymab lub FOLFIRI/cetuksymab pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. HAS zaleca, aby decyzję o rozpoczęciu leczenia przedyskutować w wielodyscyplinarnym zespole.
Gemeinsame Bundesausschuss (2020), Niemcy https://www.g-ba.de/beschluesse/4609/	pozytywna	Niemiecka Wspólna Komisja Federalna (G-BA) podczas sesji plenarnej wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla encorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem dla nowego wskazania: raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym opierając swoją decyzję na korzystnych wynikach z badań klinicznych dla tego leku.
National Institute for Health and Care Excellence (2021) Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/resources/encorafenib-plus-cetuximab-for-previously-treated-braf-v600e-mutationpositive-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82609265839813	pozytywna	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym uwzględnia połączenie kombinowanej chemioterapii, zazwyczaj FOLFIRI, następnie triflurydyna- typiracyl, a następnie najlepsze leczenie objawowe. Encorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest pierwszym celowanym schematem leczenia dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E i może być stosowany jako druga lub trzecia linia leczenia. Dane kliniczne wskazują, że leczenie encorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w porównaniu do tych, u których zastosowano leczenie w oparciu o schemat FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem lub iryrotekan w skojarzeniu z cetuksymabem (wskazane kombinacje leków nie są stosowane w praktyce klinicznej NHS ze względu na fakt, iż NICE nie rekomenduje stosowania cetuksymabu poza pierwszą linią leczenia u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Encorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem spełniają kryteria NICE dotyczące leczenia przedłużającego życie. Ponadto pomimo niepewnych wyników porównawczych dotyczących efektywności, szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w granicach tego, co zwykle uważa się za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS.
Scottish Medicines Consortium (2021), Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-full-smc2312/	pozytywna	Scottish Medicines Consortium wydało pozytywną opinię dla finansowania leku Braftovi w skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym ze względu na pozytywne wyniki badań. Udowodniono w nich, że leczenie przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym encorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem wykazuje poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z inną chemioterapią.
Canadian Agency for Drugs Technologies in Health 2021, Kanada https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0233%20Braftovi%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation_For%20posting%20June%2010,%202021.pdf	pozytywna	Zdaniem ekspertów CADTH oceniany encorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu do FOLFIRI lub iryrotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem posiada udowodnioną w badaniu klinicznym (BEACON) przewagę w skuteczności. Dla encorafenibu zaobserwowano dłuższy czas przeżycia. Jednocześnie eksperci kliniczni wskazują, że lek spełnia oczekiwania pacjentów, ponieważ jest prostszy w podaniu (podanie doustne) i ma krótszy czas trwania infuzji niż chemioterapia dożylna. Eksperti z CADTH pozytywnie opiniują refundację leku encorafenibu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E wykrytego za pomocą zwalidowanego testu u których wcześniej stosowano leczenie systemowe tylko wtedy gdy zostaną spełnione warunki: ogólny stan pacjenta jest dobry, pacjent nie otrzymał wcześniej inhibitorów EGFR lub inhibitorów BRAF i narządy wewnętrzne funkcjonują u pacjenta prawidłowo.

10. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych: w ramach oceny skuteczności enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe, oparto na jednym, głównym badaniu RCT. Jako główne aspekty dotyczące oceny niepewności wnioskowania skuteczności wnioskowanej terapii należy wskazać na typ badania - niezaślepienie, open label - oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji pochodzących z długiego okresu obserwacji.

11. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), nieodnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania leku Braftovi. Informacje odnaleziono na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

12. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.02088