

Opinia nr 12/2021
z dnia 20 stycznia 2021 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu:
rak wstępniczy CS IV (ICD10: C18.2) – terapia skojarzona
z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii
lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępniczy CS IV (ICD10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i paliatywnej chemioterapii FOLFOXIRI.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępniczy CS IV (ICD10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie terapii dwulekowej (enkorafenib z cetuksymabem) w II i kolejnej linii leczenia u pacjentów z rakiem okrężnicy. Wnioskowany schemat terapeutyczny stanowi wskazanie rejestracyjne dla enkorafenibu, z którym cetuksymab ma być stosowany, oraz jest ograniczony do pacjentów posiadających mutację BRAF V600E, której obecność potwierdzono u pacjenta.

Do przeglądu systematycznego włączono badanie kliniczne III fazy ARRAY 818-302, w którym przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem). Wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem).

Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% a redukcja ryzyka wystąpienia zgonu i progresji choroby 56%. Odsetek obiektywnej odpowiedzi w obu grupach wyniósł odpowiednio 19,5% vs 1,8%.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne refundowane opcje terapeutyczne zgodne z wytycznymi klinicznymi, a odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka á 100 ml

we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa obejmuje pacjentów leczonych paliatywną chemioterapią (I linia: FOLFOXIRI) oraz leczeniem chirurgicznym (hemikolektomia prawostronna, usunięcie narządu rodnego) wspomaganym chemioterapią uzupełniającą LF4.

Pacjent posiada mutację genu BRAF.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego (CRC, ang. colorectal cancer) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Nowotwór złośliwy jelita grubego (C18) rozpoznano w 2017 roku w Polsce u 10 905 osób (5 832 mężczyzn i 5 073 kobiet), odnotowując z tego powodu 7 754 zgony (4 181 mężczyzn i 3 573 kobiet).

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 i ESMO 2017 wskazują, że w przypadku chorych uprzednio leczonych systemowo i z mutacją BRAF V600E, technologią opcjonalną dla wnioskowanej terapii dwulekowej (enkorafenib i cetuksymab) może być terapia trójlekowa: enkorafenib, binimetynib i cetuksymab lub zastosowanie regorafenibu.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że w analizowanym wskazaniu technologie alternatywne dla ocenianej mogą stanowić

schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem oraz regorafenib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Erbitux, jest on zarejestrowany w poniższych wskazaniach:

- pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
 - w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
 - w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
- pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:
 - w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami.

Wnioskowane wskazanie wykracza poza wskazania zarejestrowane dla leku Erbitux, jednakże w ocenianym przypadku cetuksymab ma być stosowany w terapii skojarzonej z enkorafenibem. Zgodnie z ChPL lek Braftovi (enkorafenib) jest wskazany:

- w skojarzeniu z binimetynibem do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600;
- w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Powyższe wskazanie leku Braftovi zostało zarejestrowane w 2020 roku.

W materiałach załączonych do wniosku MZ zawarto informację, iż u pacjenta rozpoznano raka wstępnicy w CS IV, u którego występuje mutacja V600 w genie BRAF.

Biorąc pod uwagę powyższe, oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Braftovi.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019) oceniające zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia.

Do badania włączono 665 pacjentów randomizowanych do grupy (1:1:1) otrzymującej enkorafenib doustnie w dawce 300 mg na dobę w skojarzeniu z cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=220) lub enkorafenib doustnie w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem doustnie w dawce 45 mg dwa razy dziennie i cetuksymabem podawany zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=224) lub grupy kontrolnej (irynotekan z cetuksymabem lub irynotekanem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Należy podkreślić, iż populacja włączona do badania jest zgodna z historią leczenia populacji docelowej - przerzutowy rak jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzona progresja po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Zarówno wnioskowane dawkowanie, jak i dawkowanie zastosowane w badaniu, są zgodne z ChPL leków Erbitux i Braftovi.

Skuteczność

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem) w zakresie:

- całkowitego przeżycia (OS – ang. overall survival);
- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. progression-free survival);
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. overall response rate).

Zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wiązało się z istotną poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (iloraz hazardu HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77], p< 0.0001).

Zaobserwowano istotnie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (mediana PFS: 4,3 miesiąca vs 1,5 miesiąca). W badaniu wykazano 56% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu i progresji (HR=0,44, [95%CI: 0,35; 0,55], p< 0.0001).

W badaniu odnotowano również istotnie większy odsetek chorych w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (19,5% vs 1,8%).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowanym zgodnie z ChPL) oceniono u 216 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E na podstawie badania III fazy ARRAY-818-302.

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

Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9 %.

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem obserwowano m.in.: przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego (3/216), cetuksymabem nowe pierwotne ogniska czerniaka (4/216), zdarzenia krwotoczne (46/216),

zapalenie trzustki (1/216), wysypkę (66/216), zespół dłoniowo-podeszwowy (PPES) (11/216), trądzikopodobne zapalenie skóry (72/216), zaburzenia czynności nerek (4/216).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Braftovi, który ma zostać zastosowany w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak informacji o stopniu zaawansowania nowotworu u pacjentów z rakiem jelita grubego biorących udział w badaniu. We wnioskowanej populacji zdiagnozowano nowotwór IV stopnia.
- W badaniu zastosowano różne schematy terapii, tj.: irynotekan z cetuksymabem lub irynotekan/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem; zaś w leczeniu wnioskowanego pacjenta zastosowano schemat FOLFOXIRI (irynotekan/5-fluorouracyl/kwas folinowy/oksaliplatyna)
- W badaniu 66% pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, zaś u 34% pacjentów zastosowano dwie terapie. Zlecenie dotyczy pacjenta, który ma zastosować cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem w ramach leczenia II rzutu.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem)

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójlekowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem przedstawiono na podstawie badania ARRAY-818-302 (Kopetz 2019).

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem wykazał istotną poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem).

Zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem wiązało się z istotną poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9 miesięcy vs 5,4 miesiąca). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 48% (HR=0,52, [95%CI:0.39, 0.70], $p < 0.001$).

Zaobserwowano istotnie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (mediana PFS: 4,3 miesiąca vs 1,5 miesiąca), w badaniu wykazano 56% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu i progresji (HR=0,38, [95%CI: 0,29; 0,49], $p < 0.001$).

W badaniu odnotowano istotnie większy odsetek chorych w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR (26% vs 2%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych schematem trójlekowym były zdarzenia związane z przewodem pokarmowym i zmianami skórными, w tym biegunka (62% stopnia 1-5; 10% stopnia ≥ 3), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia ≥ 3), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia ≥ 3) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia ≥ 3). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obserwowano u 58% pacjentów otrzymujących schemat trójlekowy, u 50% w grupie otrzymujących schemat dwulekowy i 61% w grupie kontrolnej. Przerwanie terapii głównie z powodu zdarzenia niepożądanego obserwowano u 7% pacjentów w grupie terapii trójlekowej, u 8% w grupie terapii dwulekowej i 11% w grupie kontrolnej. Śmiertelne zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 4%, 3% i 4% pacjentów w grupie trójlekowej, dwulekowej i kontrolnej. Badacze określili trzy zgony jako związane z leczeniem: jeden zgon (w grupie terapii trójlekowej) był spowodowany perforacją okrężnicy, jeden (w grupie kontrolnej) z powodu anafilaksji, i jeden (w grupie kontrolnej) związany z niewydolnością oddechową.

Regorafenib

Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia przedstawiono na podstawie ChPL Stivarga, w której odniesiono się do badań:

- CORRECT - randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia. Randomizowano w sumie 760 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu doustnie raz na dobę (N=505) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care, BSC), a druga grupa placebo (N=255) oraz BSC.
- CONCUR - randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga u 204 uprzednio leczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego

(>90% z Azji Wschodniej) z przerzutowym rakiem jelita grubego u których doszło do progresji choroby po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie.

CORRECT

Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy wartości $p = 0,005178$ ze stratyfikowanego testu log-rank, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,774 (95% CI 0,636, 0,942), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494; $p < 0,000001$). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wynosił odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,188432$, jednostronna). DCR (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p < 0,000001$, jednostronna).

CONCUR

Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,550 ($p = 0,000159$ stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca (95% CI 0,395; 0,765). PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,311; $p < 0,000001$) mediana PFS wynosiła 3,2 miesiąca dla produktu leczniczego Stivarga w porównaniu z 1,7 miesiąca dla placebo.

Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga plus BSC w badaniu CONCUR był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CORRECT.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stopa, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcy terapii cetuksymabem wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest ████████ w porównaniu z wyliczonym

na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. (24 120,18 PLN brutto).

Koszt schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) według Obwieszczenia MZ wynosi 106 992,9 PLN brutto.

Jako terapie alternatywne w stosunku do ocenianej technologii przyjęto schemat trójlekowy (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz regorafenib.

Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym wynosi: 143 813,19 PLN brutto, natomiast koszt 3 miesięcznego leczenia regorafenibem wynosi: ██████████ PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 2 rekomendacje odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015/2020
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016/2017

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

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3954.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Erbitux, (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiołka á 100 ml, we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 18/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem oraz raportu nr WS.412.1.2021 „Erbitux, (cetuksymab), we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem,“, data ukończenia: 13.01.2021 r.