

Opinia nr 20/2018**z dnia 12 lipca 2018 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji****w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, **pod warunkiem** stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600.

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C). W ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.

W abstrakcie konferencyjnym odnoszącym się do tego badania wskazano, że mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca. W tym okresie zmarło 33 pacjentów. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).

W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród pacjentów leczonych terapią

skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w ramach kohorty B badania BRF113928 prawie wszyscy pacjenci (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuc) z mutacją BRAF.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Zgodnie z informacją przekazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przygotowującego opinię do powyższej technologii, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dabrafenib i trametynib w analizowanym wskazaniu będą stosowane w ramach terapii skojarzonej. Ze względu na powyższe niniejsza opinia dotyczy terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby.

Zgodnie z podziałem klinicznym i histopatologicznym wyróżnia się dwa rodzaje raków płuca: niedrobnokomórkowy (80-85%) i drobnokomórkowy (15%). Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) dzieli się dodatkowo na trzy postaci histologiczne: rak gruczołowy, płaskonabłonkowy oraz wielkokomórkowy.

Rak gruczołowy (ang. adenocarcinoma) najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. W literaturze brak jest dokładnych danych o epidemiologii raka gruczołowego z mutacją w genie BRAF V600E. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NDRP. W przypadku wykrycia mutacji BRAF w NDRP prawie 80% z nich stanowi mutacja w V600E następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15.

Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34). W załączniku do zlecenia wskazanie to zostało zawężone do pacjentów z rakiem gruczołowym płuca i obecnością mutacji BRAF V600E po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie, tj. co najmniej II linia leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla analizowanych

produktów oceniana terapia może być stosowana wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600, co wynika z mechanizmów działania tych leków. Jednocześnie ChPL nie ogranicza możliwości stosowania analizowanych leków do konkretnych linii leczenia NDRP.

Innymi niż wnioskowane leki, terapiami zalecanymi w odnalezionych wytycznych w leczeniu raka gruczołowego płuca z mutacją BRAF(ASCO)/BRAF V600E (NCCN) są: chemioterapia, terapia działająca na punkty kontrolne układu odpornościowego (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) oraz wemurafenib/dabrafenib w monoterapii – stosowane w przypadku nietolerancji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Chemioterapia nie może stanowić komparatora, gdyż zgodnie z wnioskiem MZ terapia dabrafenibem i trametynibem będzie stosowana u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią (co najmniej II linia leczenia). Natomiast jak podkreślono w wytycznych korzyść terapeutyczna z terapii działającej na punkty kontrolne układu odpornościowego u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF jest nieznana. Tacy pacjenci nie byli identyfikowani w badaniach NDRP, w których oceniono immunoterapię. W związku z powyższym za komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem przyjęto najlepszą dostępną terapię wspomagającą (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dane z badań biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (m.in.: BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF WT, CRAF WT).

Zgodnie z ChPL, Tafinlar jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600;
- w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Zgodnie z ChPL, Mekinist jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF;

w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Odnaleziono natomiast badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C):

- w ramach kohorty A przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E;
- w ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E;
- w ramach kohorty C przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.

Wiarygodność metodologiczną badania BRF113928 oceniono wg skali NICE na 7 z 8 punktów. Utrata punktu nastąpiła ze względu na brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników).

Do analizy włączono wyłącznie publikację Planchard 2016, w której przedstawiono wyniki dotyczące kohorty B (57 pacjentów) z badania BRF113928 oraz dodatkowo włączono abstrakt konferencyjny Planchard 2017, w którym przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji.

Skuteczność kliniczna

W publikacji Planchard 2016 okres obserwacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i tramety nibem wynosił 11,6 miesiąca, w tym okresie zmarło 23 pacjentów (40%). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6).

W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 miesiąca (abstrakt prezentuje dane dla kohorty A i B; najprawdopodobniej podana mediana dotyczy okresu obserwacji pacjentów z obu grup). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca (95%CI: 14,3; nie do oszacowania). W tym okresie zmarło 33 pacjentów. Odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).

Bezpieczeństwo

W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i tramety nibem w ramach kohorty B badania BRF113928 prawie wszyscy pacjenci (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, wymioty, biegunka, astenia i zmniejszenie apetytu (każde z powyższych zdarzeń wystąpiło u ponad 30% pacjentów). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia były: neutropenia, hiponatremia i anemia.

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej tramety nibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z tramety nibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z tramety nibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 20\%$) terapii skojarzonej należą: gorączka, nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, dreszcze, ból głowy, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie, wysypka i kaszel.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktów leczniczych Tafenlar i Mekinist obejmującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem dla powyższego wskazania została oceniona pozytywnie przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- liczba pacjentów włączona do kohorty B w badaniu BRF113928 była niewielka (N=57), jednak należy zauważyć, iż mutacja BRAF jest mutacją rzadką i dotyka 1-2% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc;
- w badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów;

dane dostępne dla dłuższego okresu obserwacji niż zaprezentowany w publikacji Planchard 2016 pochodzą z abstraktu, który nie podlegał recenzji, stąd jego wartość jako dowodu naukowego jest znacznie niższa.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3. miesięcznej terapii obejmuje podanie 360 kapsułek produktu leczniczego Tafenlar oraz 90 tabletek produktu leczniczego Mekinist i wynosi ██████████

Ceny zbytu netto analizowanych produktów leczniczych przedstawione w zleceniu są ██████████ od cen widniejących na aktualnym Obwieszczeniu MZ, jednakże są ██████████ do cen obliczonych na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń–marzec 2018.

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

Oszacowany koszt brutto rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie około ██████████ PLN. Przyjmując, na podstawie opinii ekspertów klinicznych, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 42 osoby, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wszystkim pacjentom z populacji docelowej wyniesie ok. ██████████ mln PLN brutto, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 42 pacjentów wyniosą ok. ██████████ mln PLN brutto.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie rzeczywistej liczebności populacji docelowej. Rozmiar populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Opinie te cechował znaczny rozrzut. Według danych otrzymanych od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej populacja pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją BRAF V600E obejmuje około 35-40 pacjentów rocznie. Zdaniem jednego z ekspertów populacja będzie obejmowała ok. 10 pacjentów rocznie. Natomiast zdaniem innego eksperta populacja docelowa będzie się wahać w zakresie 55-100 chorych rocznie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017.

Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuca) z mutacją BRAF V600. Wytyczne NCCN nie wskazują preferowanej kolejności stosowania terapii celowanej względem chemioterapii. Terapia dabrafenibem i trametynibem jest możliwa do zastosowania jako pierwsza linia leczenia lub druga linia leczenia w przypadku progresji po terapii systemowej. Natomiast wytyczne ASCO z 2017 roku zalecają w przypadku progresji po chemioterapii zastosowanie immunoterapii, a następnie (w III linii leczenia) w przypadku progresji stosowanie u tych pacjentów terapii skojarzonej dabrafenibem w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem. Jednakże, jak podkreślono w wytycznych ASCO, korzyść terapeutyczna z terapii działającej na punkty kontrolne układu odpornościowego u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF jest nieznana. Tacy pacjenci nie byli identyfikowani w badaniach NDRP, w których oceniono immunoterapię. Ponadto brak jest badań, w których dokonano porównania immunoterapii i terapii inhibitorami BRAF/MEK u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF. Biorąc pod uwagę ograniczone dowody, panel ekspertów ASCO nie mógł jednoznacznie określić, która opcja leczenia jest skuteczniejsza, bądź jaka sekwencja leczenia jest optymalna w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2891.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) oraz raportu nr OT.422.13.2018 Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych