



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Dane kliniczne i opinie ekspertów wskazują, że rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaki stopnia III jest poważne. Okres 5-10 lat, w zależności od podgrupy, przeżywa 30-70% chorych. Nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30 do 80%. Konsekwencją nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym mogą być przerzuty odległe i zgon.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną stosowania dabrafenibu z trametynibem (w porównaniu z placebo) u chorych na czerniaka złośliwego w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, oceniano w badaniu klinicznym III fazy – COMBI-AD (Long 2017). Terapia dabrafenibem z trametynibem skutkowała wydłużeniem przeżycia całkowitego, w porównaniu z placebo (HR=0,57; p=0,0006), jednakże ze względu na przyjęcie przez badaczy granicy istotności statystycznej na poziomie $p < 0,000119$, wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W powyższym badaniu współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA wyniósł 97% po 1 roku, 91% po 2 latach oraz 86% po 3 latach, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Wykazano też przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu



choroby (RFS; HR=0,49; 95%CI: 0,40; 0,59), oraz poprawy przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS, HR=0,53; 95%CI: 0,42; 0,67).

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną dabrafenib z trametynibem należy gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu terapii uzupełniającej dabrafenibem z trametynibem było ok. 3,5-krotnie wyższe (HR=3,50; $p < 0,0001$) niż w przypadku placebo.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Według EMA leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium III dabrafenibem z trametynibem prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby, jak również do zwiększenia odsetka wyleczeń. Wyniki te są wspierane korzystnym trendem obserwowanym dla przeżyć całkowitych, wynikami drugorzędowych punktów końcowych i spójnymi wynikami analiz w podgrupach. Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dabrafenibem z trametynibem można uznać, że korzyści zdrowotne z zastosowania takiego skojarzenia przewyższają ryzyko stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Za komparatory dla stosowania skojarzenia dabrafenibu z trametynibem w leczeniu chorych na czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600, w stopniu zaawansowania III, po radykalnej resekcji można uznać nivolumab i pembrolizumab. Oba te leki nie są jednak obecnie finansowane w omawianym wskazaniu. Zgodnie z ChPL Opdivo zalecana dawka nivolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka, po całkowitej resekcji wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL Keytruda zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III, po całkowitej resekcji wynosi 200 mg co 3 tygodnie. Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej Mekinist i Tafinlar dla 1 pacjenta znacząco zależy od tego, czy przyjąć cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej. Podobnie, koszt 3-miesięcznej terapii pooperacyjnej z zastosowaniem nivolumabu lub pembrolizumabu zależy od tego, czy przyjąć cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej. 3-miesięczny leczenia każdym z omawianych preparatów jest bardzo wysoki i niezależnie od przyjętych założeń czy też wyboru leków przekracza [REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę na to, że zalecany czas leczenia adjuwantowego wynosi w przypadku dabrafenibu i trametynibu 1 rok. Szczegółowe porównania kosztów 3-miesięcznej terapii omawianymi lekami zawiera raport AOTMiT.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii skojarzonej Mekinist + Tafinlar dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 300 do 350 pacjentów) i w zależności od tego czy przyjęto ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej waha się od około [REDAKTOWANE]. Finansowanie leku w omawianym wskazaniu wiązałoby się, zatem ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W najnowszych wytycznych klinicznych NCCN i NICE poza terapią adjuwantową dabrafenibem i trametynibem, u pacjentów z czerniakiem stopnia III, po całkowitej resekcji rekomendowana jest terapia wspomagająca z zastosowaniem niwolumabu lub pembrolizumabu. Leki te nie są finansowane w tym wskazaniu w Polsce. Stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III, po radykalnej resekcji, jest rekomendowane (na równi ze stosowaniem dabrafenibu z trametynibem) przez wytyczne kliniczne (NICE, NCCN, ESMO, stanowisko polskich ekspertów). Brak jest badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu z trametynibem vs. niwolumab lub pembrolizumab. Wyniki metaanaliz sieciowych (Koruth 2019 i Toor 2019) wykazały (przy założeniu stałej wartości HR) zbliżoną skuteczność pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania trzech omawianych metod leczenia. Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego. Jednocześnie, niwolumab wykazał bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i trametynibem.

Uwaga Rady

Zdaniem Rady, właściwą docelową formą finansowania takiego leczenia powinien być Program Lekowy, precyzujący kryteria kwalifikacji, wyłączenia i monitorowania skuteczności leczenia, jak też uwzględniający stosowny instrument dzielenia ryzyka.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.12.2019, „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)”, data ukończenia: 27 lutego 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited