



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 42/2019 z dnia 20 maja 2019 roku
w sprawie oceny leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar
(dabrafenibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka
skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”
(leczenie adjuwantowe)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813;*
- *Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851;*
- *Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584;*
- *Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591;*
- *Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607;*
- *Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645,*

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka w oparciu o efekty kliniczne terapii i zwrot przez Wnioskodawcę kosztów leczenia dabrafenibem i trametynibem w przypadku nawrotu choroby.

Rada uznaje za zasadne włączenie wszystkich terapii czerniaka do jednego, dedykowanego tej grupie chorych, programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie objęcia refundacją ww. produktów leczniczych, w ramach



programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).

Czerniak (ICD-10: C43) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2). Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych 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.

Celem analizy Rady była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (DAB + TRA) w porównaniu do terapii standardowej (obserwacji) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, obecnie w Polsce nie ma standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego. Najnowsze wytyczne NCCN i NICE w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu oraz aktualnie ocenianej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600, a także wyłącznie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi wybór pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją powinien zależeć od ryzyka nawrotu choroby i ryzyka toksyczności leczenia.

Jedynym preparatem refundowanym w Polsce, zarejestrowanym do stosowania jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu choroby jest produkt leczniczy IntronA zawierający interferon-alfa-2b. Zalecenie

stosowania interferonu-alfa-2b w terapii adjuwantowej czerniaka zostało usunięte z wytycznych NCCN w 2019 r.

Terapia produktami leczniczymi dabrafenibem i trametynibem w terapii czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2016 roku terapia skojarzona powyższymi produktami leczniczymi była oceniana, ale w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego (stopień IIIC lub IV) czerniaka. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktów argumentując, że wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Terapia produktami leczniczymi dabrafenibem i trametynibem była także przedmiotem Agencji w ramach zlecenia dotyczącego ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w aktualnie wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali refundację wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu.

W chwili obecnej istnieje kilka różnych programów lekowych dedykowanych różnym stadiom i terapiom czerniaka o nie zawsze ujednoczonych kryteriach kwalifikacji.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczną stosowania dabrafenibu z trametynibem (w porównaniu z placebo - PLC) 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 (wynik nie osiągnął jednak zdefiniowanego poziomu istotności statystycznej). 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%. W badaniu tym wykazano dodatkowo, że ryzyko nawrotu lub zgonu jest o 51% niższe wśród pacjentów stosujących dabrafenib i trametynib, względem chorych otrzymujących placebo. Stwierdzono również istotnie statystycznie niższe o 47% względem placebo ryzyko przerzutów odległych, a także istotnie statystycznie o 53% niższe ryzyko nawrotu.

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. Należy zwrócić uwagę

na wysokie odsetki chorych zaprzestających leczenia lub redukujących dawkowanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (odpowiednio 38% i 26% w grupie DAB + TRA vs. 3% w obu przypadkach w grupie PLC). Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było 15-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutkującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe.

Problem ekonomiczny

W analizie użyteczności kosztów wykazano, że stosowanie produktów leczniczych Tafinlar i Mekinist w analizowanym wskazaniu jest związane z wyższymi kosztami w porównaniu z terapią standardową (obserwacją), ale też jest bardziej skuteczne.

W wariancie podstawowym wartość ICUR dla powyższego porównania wyniosła z perspektywy płatnika publicznego 134 877 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz /QALY w wariancie z RSS. Obie wartości wskaźników ICUR kształtują się więc poniżej progu opłacalności. Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo, z jakim terapia skojarzona produktami Tafinlar i Mekinist w leczeniu adjuwantowym czerniaka będzie bardziej opłacalna od terapii standardowej wyniesie 34% w wariancie nieuwzględniającym RSS i 96% w wariancie uwzględniającym RSS.

Objęcie refundacją produktów leczniczych Mekinist (trametynib) i Tafinlar (dabrafenib) w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry wiązało się , w przypadku uwzględnienia RSS

W przypadku uwzględniania efektu leczenia terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem związanego ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotów choroby, zaobserwowanym w badaniu COMBI-AD, w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS

Na uwagę zasługuje fakt, że w wariancie uwzględniającym nawroty choroby koszty inkrementalne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia adjuwantowego czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po resekcji dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem: kanadyjską pCODR 2019, szkocką SMC 2019, francuską HAS 2019, niemiecką G-BA 2019 i brytyjską NICE 2018a. We wszystkich podkreślono przewagę ocenianej interwencji nad placebo (obserwacją) w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby.

Główne argumenty decyzji

Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją leczenia adjuwantowego czerniaka w stadium III dabrafenibem z trametynibem, które prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby, jak również do zwiększenia odsetka wyleczeń. Wyniki te są dodatkowo wspierane korzystnym trendem obserwowanym dla przeżycia całkowitego, 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. Analiza ekonomiczna proponowanego programu wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo użyteczne, pod warunkiem zastosowania proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, polegających

Rekomendacje Rady dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zdaniem Rady, po wprowadzeniu refundacji ocenianej technologii, należy ujednolicić zapisy programów lekowych, dotyczących leczenia systemowego chorych na czerniaka. Wątpliwość budzi możliwość zastosowania leczenia w ramach dostępnego obecnie programu B.48 (zastosowanie wemurafenibu i kobimetynibu), do którego można kwalifikować wyłącznie pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.9.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: »Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)« (leczenie adjuwantowe)”. Data ukończenia: 9 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakresłone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp. z o.o.).