



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku
w sprawie oceny leków Mektovi (binimetynib) i Braftovi
(enkorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka
enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, kod EAN 3573994003939,*
- *Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, kod EAN 3573994003946,*
- *Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, kod EAN 3573994003922,*

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”.

Jednocześnie Rada stoi na stanowisku, że wnioskowana technologia może być objęta refundacją, pod warunkiem obniżenia ceny leków oraz utworzenia wspólnego programu lekowego „Leczenie czerniaka”, obejmującego wszystkie leki obecnie stosowane w tym wskazaniu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Skojarzona terapia produktami leczniczymi Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) – EncoBini - jest zarejestrowana w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry u dorosłych pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600. Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są



Dowody naukowe

W literaturze odnaleziono 1 polskie wytyczne kliniczne oraz 5 zagranicznych dotyczących leczenia czerniaka skóry. We wszystkich wytycznych u chorych z zaawansowanym czerniakiem oraz obecnością mutacji BRAF podstawową opcją terapeutyczną, zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia, jest leczenie połączeniem inhibitorów BRAF i MEK (najczęściej dabrafenibu z trametynibem DAB+TRA oraz wemurafenibu z kobimetynibem WEM+KOB) lub immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumabem, pembrolizumabem lub skojarzeniem NIWO+IPI), która jest preferowaną opcją w przypadku brak mutacji BRAF. Autorzy polskich rekomendacji z 2017 roku podkreślają, iż „zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe”. Również wytyczne amerykańskie NCCN 2019 wskazują na terapię iBRAF+iMEK, jako preferowaną nad immunoterapią, w przypadku gdy u pacjenta potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie.

Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem jest rekomendowana u chorych z obecnością mutacji BRAF V600, przez najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN 2019. Rekomendacja dotyczy pierwszej i drugiej linii leczenia oraz ma najwyższą możliwą siłę zaleceń, podobnie jak w przypadku innych połączeń inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK - DAB+TRA oraz WEM+KOB.

NICE w 2019 roku wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla tej terapii. Eksperti NICE wskazują, że profil bezpieczeństwa enkorafenibu z binimetynibem może być korzystniejszy w porównaniu do terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca wyłonił 21 publikacji oraz 11 doniesień konferencyjnych przedstawiających dodatkowe bądź uaktualnione dane do 7 odnalezionych badań pierwotnych. Podstawowe jest badanie COLUMBUS oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib w porównaniu do wemurafenibu stosowanego w monoterapii. Dodatkowo scharakteryzowano badania COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM i BRF113220 part C, w których oceniano główne komparatory wskazane przez wnioskodawcę, tj. terapie skojarzone: wemurafenib z kobimetynibem i dabrafenib z trametynibem.

Problem ekonomiczny

Wyniki CMA wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym RSS wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej EncoBini w dożywotnym horyzoncie czasowym jest

[REDAKTOWANE]. Koszty różnicujące analizowane terapie stanowiły koszty leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania dla porównania z terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem.

[REDAKTOWANE]. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy miesięczne koszty leków oszacowano na:

- [REDAKTOWANE] w przypadku EncoBini (interwencja),
- 30 699,29 zł w przypadku terapii dabrafenibem i trametynibem (komparator),
- 30 849,57 zł w przypadku terapii wemurafenibem i kobimetynibem (komparator).

Oszacowane w CMA wnioskodawcy najniższe ceny progowe wynoszą: [REDAKTOWANE] dla produktu Braftovi 42 kaps. a 75 mg, [REDAKTOWANE] dla produktu Braftovi 28 kaps. a 50 mg oraz [REDAKTOWANE] dla produktu Mektovi 84 tabl. a 15 mg i są [REDAKTOWANE] od proponowanych cen efektywnych (wariant z RSS). W opinii analityków Agencji, ceny te są zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zaproponowana we wniosku analiza racjonalizacyjna nie może być podstawą do zaakceptowania zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada stoi na stanowisku, że wprowadzenie proponowanej nowej technologii leczenia czerniaka nie może zwiększać kosztów leczenia w stosunku do już stosowanych i refundowanych komparatorów.

Główne argumenty decyzji

Uzyskane wyniki porównania pośredniego w każdym przeprowadzonym wariancie analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby względem DAB + TRA i WEM + KOB. Kierunek zmian wskazuje na korzyść EncoBini względem komparatorów. Również wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią EncoBini, a komparatorami w zakresie szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W porównaniu z dwoma głównymi komparatorami, zastosowanie EncoBini skutkowało mniejszą szansą na wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, przy czym jedynie wynik dla porównania z WEM + KOB przekroczył próg istotności statystycznej.

W związku z tym, potwierdzając skuteczność kliniczną proponowanej terapii, Rada wnioskuje o zmianę sposobu opieki nad chorymi na czerniaka, poprzez utworzenie wspólnego programu lekowego, tak aby poprawić dostępność, ułatwić prowadzenie pacjentów i obniżyć koszty.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.10.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD 10 C43)«”. Data ukończenia: 22 maja 2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pierre Fabre Médicament).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pierre Fabre Médicament) 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: (Pierre Fabre Médicament).