

Rekomendacja nr 47/2019

z dnia 17 czerwca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (tramety nib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (tramety nib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych dabrafenibu i tramety nibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analiza kliniczna oparta została o jednoramienne badanie bez randomizacji przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa skojarzonej terapii dabrafenibem i tramety nibem oraz o badanie obserwacyjne, które zawierało dane dot. charakterystyki, profilu najczęstszych mutacji genetycznych oraz wyników leczenia populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Wyniki badania jednoramiennego sugerują możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanej populacji, jednocześnie wskazując na wysoki odsetek progresji choroby lub zgonów pacjentów: 67% (24/36) pacjentów w I linii leczenia w medianie okresu obserwacji 15,9 miesiąca; 56% pacjentów (32/57) pacjentów w II linii leczenia w w medianie okresu obserwacji 11,6 miesiąca.

Badanie przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów (93 osoby), co również ogranicza wnioskowanie na jego podstawie.

W zakresie porównania z komparatorami przeprowadzono jedynie jakościowe zestawienie wyników, które sugeruje większe koszty ze stosowania wnioskowanej technologii niż w przypadku komparatorów. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest znacznie ograniczone, m.in. ze względu na brak możliwości

przedstawienia porównania ilościowego uzyskanych wyników, jak również brak możliwości wyodrębnienia wyników dla komparatora na podstawie badania Barlesi 2016.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje, że wnioskowana technologia w ramach I linii leczenia jest droższa od aktualnie refundowanego komparatora (wzrost kosztów o ok. [redacted] z RSS.). W przypadku II linii leczenia wnioskowana terapia jest droższa i skuteczniejsza niezależnie od komparatora (docetaksel lub najlepsza terapia podtrzymująca) i nie jest opłacalna kosztowo. Założenia analizy ekonomicznej oparto na wynikach analizy klinicznej, co znacząco ogranicza wiarygodność oszacowań. Dodatkowo w modelu w zakresie I linii leczenia przyjęte założenia o czasie stosowania poszczególnych terapii (dabrafenib+tramety nib; pemetreksed+cisplatyna) powodują zawyżenie kosztów w ramieniu komparatora i zaniżenie kosztów wnioskowanej technologii

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego rządu [redacted] PLN odpowiednio w I i II roku refundacji w wariantcie z RSS, oraz o ok. 13,3 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariantcie bez RSS. Niemniej jednak szacowana liczebność populacji docelowej, uwzględniona w obliczeniach wydaje się być mało wiarygodna i z dużym prawdopodobieństwem nie odpowiada rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia wnioskowaną terapią. Aspekt ten ma kluczowy wpływ na rzeczywiste wydatki płatnika.

Mając na uwadze znacznie ograniczone dane kliniczne oraz stosunkowo wysoki koszt terapii, refundacja wnioskowanej technologii nie znajduje uzasadnienia. Podobne stanowisko prezentowane jest również w rekomendacjach refundacyjnych zagranicznych agencji HTA.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 – cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 – cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 – cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 – cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 – cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 – cena zbytu netto: [redacted] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej „1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib oraz 1157.0, Tramety nib z rozszerzoną grupą wskazań refundacyjnych o leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, substytucja T790M w eksonie 20 oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

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. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi około 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

Alternatywna technologia medyczna

Polskie wytyczne z 2019 r. w pierwszej linii leczenia rekomendują schemat dwulekowy (etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed) z cisplatyną, przy czym u chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest skuteczniejsze od innych schematów chemioterapii. W drugiej linii wytyczne zalecają na równi docetaksel i pemetreksed, przy czym u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu. Natomiast wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 r. wskazują w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP jako terapie preferowane (obok schematu dabrafenib/trametyninib) schematy trójlekowe z pembrolizumabem, pemetreksedem i cisplatyną lub karboplatyną (stopień sprawności 0-1) oraz głównie schematy dwulekowe w oparciu o karboplatynę i różne substancje czynne, w tym pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, etopozyd, gemcytabina (stopień sprawności 2). W drugiej linii leczenia (obok schematu dabrafenib/trametyninib) NCCN zaleca niwolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab lub chemioterapię (docetaksel lub gemcytabinę lub ramucirumab + docetaksel).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu zaawansowanego

niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600, nie ma żadnych refundowanych substancji czynnych.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, refundowane są następujące substancje czynne: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Gemcytabinum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Lanreotidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Octreotidum, Paclitaxelum, Pemetreksed, Topotecanum (doustnie, wstrzyknięcie), Vincristinum oraz Vinorelbinum.

W ramach dostępnych programów lekowych (B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”, oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)”: Afatinib, Crizotinibum, Erlotinib, Gefitynibum, Nivolumabum, Nintedanibum, Osimertinibum, Pembrolizumabum, Atezolizumabum.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał:

- I linia (pacjenci bez zastosowanego wcześniej leczenia systemowego): Chemioterapia – pemetreksed + cisplatyna;
- II linia (pacjenci z progresją po chemioterapii): Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) oraz monoterapia docetakselem.

Wybór komparatorów należy uznać za zasadny, niemniej jednak nie odpowiada on w pełni sytuacji refundacyjnej w Polsce. Obecnie w II linii leczenia wnioskowanej populacji stosowany jest zarówno pemetreksed, jak i docetaksel, przy czym trudno jest stwierdzić, która substancja jest preferowana.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dabrafenib (produkt leczniczy Tafinlar) jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (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 jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Trametynib (produkt leczniczy Mekinist) 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 jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;

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

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar + Mekinist we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie z mutacją BRAF V600 u pacjentów, u których nie zastosowano wcześniejszego leczenia systemowego lub nastąpiła progresja po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. Wskazanie zarejestrowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dot. leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono:

- 1 wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy NCT01336634, (wyniki przedstawiono w publikacjach: Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b, EMA 2017). Do badania włączono 93 pacjentów, w tym 57 pacjentów po wcześniejszym leczeniu systemowym (kohorta B) oraz 36 bez wcześniejszego leczenia (kohorta C). Okres obserwacji: Kohorta B - Planchard 2016: minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.); - Planchard 2017: okres obserwacji min. 24 mies. Kohorta C - Planchard 2017a: mediana 15,6 (IQR 7,8-22,0) miesiąca. Badanie oceniono wg skali NICE na 7/8 punktów (utrata punktu ze względu na brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów).
- 1 prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną Barlesi 2016, w którym przez jeden rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013) zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Dane dotyczące mutacji BRAF były dostępne z 13 906 analiz, wśród których mutację BRAF odnaleziono u 262 pacjentów (1,88%). Po wykonanym badaniu genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania. Informacje dotyczące zastosowanego leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia pochodziły od odpowiednio 146 i 106 pacjentów. Pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii przyjmowali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbinnie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Wśród 106 osób leczonych w drugiej linii leczenia 60 osób (57%) stosowało jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), 16 osób (15%) przyjmowało taksany (np. do których zalicza się docetaksel), a pozostałym podawano inne leczenie takie jak pemetreksed czy erlotynib lub proponowano udział w badaniach klinicznych. Badanie oceniono w skali NOS na 8/9 gwiazdek.
- 1 opracowanie wtórne – przegląd systematyczny Li 2018 stanowiące metaanalizę sieciową, której celem było zbadanie skuteczności dostępnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w drugiej lub

dalszej linii leczenia. Przegląd oceniono na 9 punktów w skali AMSTAR. Do porównania pośredniego włączono jednoramienne badanie dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametynibu. Do porównania wykorzystano metodę Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC).

Skuteczność kliniczna

I linia leczenia - badanie jednoramienne NCT01336634 (Planchard 2017b)

Do czasu zakończenia raportowania danych do publikacji pełnotekstowej Planchard 2017b zgon wystąpił u 47% (17/36) pacjentów, w związku z tym mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto). 6 miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite odnotowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% (95% CI: 33-67%) chorych.

W ocenie badaczy mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,0-16,6 mies.), a w ocenie niezależnej komisji – 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 mies.). Przyczyną powyższej rozbieżności był fakt, że niezależna komisja nie włączyła do analizy wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, u których, według oceny badaczy, doszło do progresji choroby.

Przy wartości mediany czasu obserwacji chorych wynoszącej 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca), odnotowano progresję lub zgon 67% (24/36) pacjentów. W ocenie badaczy 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 26 z 36 pacjentów (72%; 95% CI: 53-84%), 15 z 36 pacjentów (43%; 95% CI: 25-60%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 5-33%). Natomiast w opinii niezależnej komisji 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło kolejno 24 z 36 pacjentów (68%; 95% CI: 50-82%), 19 z 36 pacjentów (54%; 95% CI: 35-70%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 4-38%).

Ogólną odpowiedź na terapię (ang. *overall response rate*, ORR) przy medianie czasu obserwacji pacjentów 15,9 miesiąca uzyskało 64% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wyniosła: w ocenie badaczy 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 mies.), a w ocenie niezależnej komisji - 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 mies.).

II linia leczenia - badanie jednoramienne NCT01336634 (Planchard 2016a, Planchard 2017a, EMA 2017)

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej Planchard 2016a zgon nastąpił u 40% (23/57), w związku z tym mediana dla całkowitego przeżycia nie była osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu wciąż żyło 47 z 57 pacjentów (82%). Do momentu zakończenia raportowania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 58% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Minimum rok przeżyło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie przeżycie odnotowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%).

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 mies.), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 mies.). Przy medianie czasu obserwacji pacjentów wynoszącej 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca), odnotowano progresję lub zgon u 56% pacjentów (32/57). 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 65% pacjentów (37/57; 95% CI: 51-76%).

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana PFS w opinii badaczy była równa 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), zaś dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%).

Ogólną odpowiedź na terapię osiągnęło 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) pacjentów, zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnej komisji. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu Planchard 2016a wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca) w ocenie badacza oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji.

Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie badacza osiągnęła 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto).

Porównanie jakościowe z komparatorami (Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b i EMA 2017, Barlesi 2016)

I linia leczenia

Zestawienie wyników badań włączonych do analizy klinicznej wskazuje na wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Mediana PFS dla ocenianej interwencji wyniosła 10,9 miesiąca według oceny badacza oraz 14,6 miesiąca według oceny niezależnej komisji, podczas gdy dla komparatora parametr ten wyniósł 7,5 miesiąca w populacji ogólnej NDRP z mutacją BRAF oraz 5,6 miesiąca dla pacjentów wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby. Zestawienie wskazuje na wyższy w grupie interwencji wnioskowanej odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS, odpowiednio 68-70% i 43-54% w porównaniu do terapii komparatorem (odpowiednio 46,5% i 26,2% w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby).

II linia leczenia

Zestawienie wyników badań wskazuje na wyższy odsetek ORR dla ocenianej interwencji (ok. 67% - ocena badacza; ok. 63% ocena niezależnej komisji) w porównaniu do BSC (5% dla grupy pacjentów w zaawansowanym stadium choroby) lub monoterapii docetakselem (12%). Mediana PFS dla ocenianej interwencji wyniosła 8,6 miesiąca (ocena niezależnej komisji) lub 10,2 miesiąca (ocena badacza), w porównaniu z BSC - 2,6 miesiąca i monoterapią docetakselem w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną - 4,2 miesiąca. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS dla terapii skojarzonej wyniósł odpowiednio 65% i 41-43%, podczas gdy dla BSC odpowiednio 36% i 14% (grupa pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016).

Mediana OS dla interwencji wnioskowanej wyniosła 18,2 miesiąca (ocena badacza, dane niedojrzałe), natomiast dla BSC w zaawansowanym stadium choroby i monoterapii docetakselem odpowiednio 9,0 i 9,3 miesiąca. W porównaniu z BSC, odsetki przeżyć całkowitych 6-miesięcznych i rocznych dla interwencji wnioskowanej są odpowiednio o 20 i 27 punktów procentowych większe.

Dodatkowe informacje nt. skuteczności - przegląd systematyczny Li 2018

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapią docetakselem w zakresie:

- 13 krotnie wyższej szansy odpowiedzi na leczenie(OR, (iloraz szans , ang. odds ratio) = 13,21; 95% CI: 5,47–33,02,
- Ponad 3 krotnie wyższej szansy stabilizacji choroby OR = 3,34; 95% CI: 1,37–9,09,
- Niższego o 72% prawdopodobieństwa i progresji choroby w ciągu sześciu HR = 0,28; 95% CI: 0,17–0,47,
- Niższego o 68% prawdopodobieństwa progresji choroby w ciągu dwunastu miesięcy HR = 0,32; 95% CI: 0,16–0,59,
- Niższego o 61% prawdopodobieństwa zgonu w ciągu dwunastu miesięcy HR = 0,39; 95% CI: 0,20–0,71,

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań efektywności praktycznej dotyczących zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Bezpieczeństwo

Badanie jednoramienne NCT01336634

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia (kohorta C) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchard 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017). Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty.

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie B (co najmniej II linia leczenia) bez względu na stopień nasilenia to gorączka (46%), nudności (40%), wymioty (35%), biegunka (33%), astenia (32%) oraz spadek apetytu (30%). Najczęściej występujące (co najmniej 5% pacjentów) zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia to neutropenia (9%), hiponatremia (7%), anemia (5%). Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to gorączka (16%), anemia (5%), stan splątania (4%), spadek apetytu (4%), krwioplucie (4%), hiperkalcemia (4%), nudności (4%), rak płaskonabłonkowy skóry (4%).

Metaanaliza proporcji z obu badań dla częstości zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ich nasilenia wykazała, że najczęściej występujące (> 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w połączonych populacjach to: gorączka (54%), nudności (46%), wymioty (35%) oraz biegunka (35%). Najczęściej powodującym zgon zdarzeniem niepożądany była niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%), a dwóch z nich zmarło w wyniku wystąpienia zdarzenia 5. stopnia nasilenia. Zarówno w badaniu Planchard 2016a jak i Planchard 2017b, nie stwierdzono by ww. zdarzenia prowadzące do zgonu były związane z ocenianą interwencją.

W badaniu Planchard 2016a (\geq II linia leczenia) i w badaniu Planchard 2017b (I linia leczenia) zmarło odpowiednio 4 (7%) i 1 (3%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. Ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi, prowadzącymi do zgonu była niewydolność oddechowa w obu badaniach oraz gwałtowna progresja nowotworu, krwotok śródtrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy w badaniu Planchard 2016a. Metaanaliza proporcji wykazała, że zgon nastąpił u 6,1% pacjentów stosujących terapię kojarzoną dabrafenibem i trametynibem.

ChPL Tafinlar i Mekinist

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametynibem 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 trametynibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)/zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, zaburzenia widzenia, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolność nerek, zapalenie trzustki, zakrzepicę żył głębokich/zatorowość płucną. Raportowano również zapalenie

okreżnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. 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. W ChPL Mekinist oraz w ChPL Tafinlar znajdują się informacje o możliwym wpływie DAB i TRA na płodność u ludzi.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami we wnioskowanych grupach pacjentów. Do analizy włączono jednoramienne badanie bez randomizacji dot. skuteczności wnioskowanej technologii, w której udział wzięły mało liczne grupy pacjentów. Dodatkowo w badaniu odnotowano znaczną liczbę pacjentów którzy nie ukończyli leczenia: w przypadku I linii – 11 pacjentów (31%), w przypadku II i kolejnych linii - 14%. Czynniki te utrudniają uogólnienie wniosków na podstawie przedstawionych wyników.

Dla ramienia komparatorów wnioskodawca włączył badanie obserwacyjne, którego celem było zebranie danych z okresu 1 roku dotyczących charakterystyki, profilu najczęstszych mutacji genetycznych oraz wyników leczenia populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Wobec powyższego zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją BRAF w drugiej linii leczenia było różnorodne.

Wyniki włączonych badań pozwoliły jedynie na przedstawienie zestawienia wyników (porównanie jakościowe), dla części punktów końcowych, brak jest m.in. porównania (w formie zestawienia wyników) dla bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowo na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla schematu chemioterapii z pemetreksedem oraz dla najlepszej terapii podtrzymującej, w związku z czym wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w pierwszej linii, z udziałem schematu z pemetreksedem na poziomie 35%, jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora (pemetreksed+cisplatyna), zaś w II linii przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii, z udziałem najlepszej terapii podtrzymującej na poziomie 57%, jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora (BSC).

W zakresie porównania z docetakselem wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego Li 2016, który również nie dostarcza danych wysokiej jakości.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej Tabinlar+Mekinist została przeprowadzona z wykorzystaniem:

- analizy minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym – I linii leczenia, porównanie z chemioterapią pemetreksed + cisplatyna,
- analizy kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (10 lat) horyzoncie czasowym - II linia leczenia, porównanie z docetaksem lub BSC.

Uwzględniono perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent), w której uwzględniono koszty ponoszone przez pacjentów w ramach BSC oraz koszty związane z premedykacją leków w ramach terapii docetaksem. Wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty monitorowania, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Na podstawie zestawienia kosztów można stwierdzić, że stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami. Wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowany przez wnioskodawcę wynosi 288 511 PLN bez RSS i [REDACTED]

Dla CMA nie przedstawiono analizy wrażliwości.

II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce docetakselu wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) został oszacowany z perspektywy NFZ na [REDACTED] z RSS i 667 086 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce BSC wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR został oszacowany z perspektywy NFZ na [REDACTED] z RSS i 629 803 PLN/QALY bez RSS.

Wnioskowana terapia nie jest kosztowo użyteczna ani w porównaniu do docetakselu jak i BSC.

Według szacunków Agencji w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z docetaksem, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED], zaś ceny progowe dla poszczególnych opakowań powinny wynosić:

- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Mekinist (trametytib), 0,5 mg, 30 tabl.– [REDACTED];
- Mekinist (trametytib), 2 mg, 30 tabl.– [REDACTED].

Natomiast dla porównania z BSC, z cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED], zaś ceny progowe dla poszczególnych opakowań powinny wynosić:

- Tafinlar (dabrafenib), , 50 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Mekinist (trametytib), 0,5 mg, 30 tabl.– [REDACTED];
- Mekinist (trametytib), 2 mg, 30 tabl.– [REDACTED].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy dla porównania z docetaksem ma przyjęcie alternatywnych krzywych dla OS i PFS ([REDACTED]) co przy braku dobrej jakości danych klinicznych związane jest z dużą niepewnością wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

Największy wpływ na wyniki analizy dla porównania z BSC ma przyjęcie alternatywnych krzywych dla OS i PFS (wariant 11, wzrost ICUR o [REDACTED]), co przy braku dobrej jakości danych klinicznych związane jest z dużą niepewnością wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem docetakselu wynosi [] z RSS oraz 0% bez RSS, zaś względem BSC wynosi [] z RSS oraz 0% bez RSS.

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W ramach I linii leczenia wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że brak jest podstaw klinicznych do przeprowadzenia tego typu analizy, zatem należy ją traktować bardziej jako zestawienie kosztów poszczególnych terapii, nie natomiast jako analizę minimalizacji kosztów. Brak dowodów na równorzędność uwzględnionych technologii uniemożliwia wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników. Dodatkowo warto zwrócić uwagę, na nieuzasadnione niczym założenie o równym czasie stosowania porównywalnych terapii – założono średni czas aktywnego leczenia wynoszący 5,88 miesiąca zarówno dla terapii dabrafenib+tramety nib jak i pemetreksed+cisplatyna, podczas gdy dane literaturowe raportują medianę czasu leczenia dabrafenib+tramety nib wynoszącą 9 miesięcy, natomiast w przypadku terapii pemetreksed+cisplatyna mediana raportowana jest na 2,76 miesiąca. Skrócenie czasu stosowania wnioskowanej terapii i wydłużenie czasu stosowania komparatora wpływa w dużym stopniu na zaniżenie uzyskanych wyników.
- Podstawowym ograniczeniem oszacowań ekonomicznych w zakresie II linii leczenia jest brak danych klinicznych na podstawie, których możliwe byłoby przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej, o ile struktura i formuły wykorzystane w modelu można uznać za poprawne, brak danych klinicznych uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie przedstawionej analizy.
- W przypadku obu analizowanych linii leczenia, założenia wykorzystane do szacowania cen progowych są błędne – umożliwiają generowanie ujemnych cen wnioskowanych leków, co z założenia jest błędem i nie prowadzi do uzyskania realnych wartości cen progowych/maksymalnych, zatem szacunki progowe wnioskodawcy należy uznać za niepoprawne. Ujemne ceny progowe/maksymalne sugerują, że wnioskodawca musiałby dopłacać płatnikowi za stosowanie danego leku, w tym przypadku tramety nibu. W związku z tymw niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie obliczenia Agencji dot. cen progowych i cen maksymalnych za opakowanie. W ramach tych obliczeń uwzględniono założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, dodatkowo przyjęto założenie, że udział dabrafenibu i tramety nibu w kosztach terapii skojarzonej będzie taki sam w analizie progowej jak w analizie podstawowej (dabrafenib ok. 89% kosztów, tramety nib ok. 11% kosztów).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem z tramety nibem był równy kosztowi stosowania chemioterapii pemetreksed+cisplatyna, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu

powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu została oszacowana na [REDACTED], zaś ceny maksymalne (ceny handlowe brutto) za poszczególne opakowania leków powinny wynosić:

- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 28 kaps.– [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Mekinist (trametynib), 0,5 mg, 30 tabl.– [REDACTED]
- Mekinist (trametynib), 2 mg, 30 tabl.– [REDACTED] PLN

Dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu [REDACTED], zaś ceny maksymalne za poszczególne opakowania leków powinny wynosić:

- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 28 kaps.– [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 120 kaps.– [REDACTED];
- Mekinist (trametynib), 0,5 mg, 30 tabl.– [REDACTED]
- Mekinist (trametynib), 2 mg, 30 tabl.– [REDACTED]

Dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu [REDACTED], zaś ceny maksymalne za poszczególne opakowania leków powinny wynosić:

- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 28 kaps., - [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 50 mg, 120 kaps., - [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 28 kaps. - [REDACTED];
- Tafinlar (dabrafenib), 75 mg, 120 kaps., - [REDACTED];
- Mekinist (trametynib), 0,5 mg, 30 tabl., - [REDACTED]
- Mekinist (trametynib), 2 mg, 30 tabl., - [REDACTED]

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w wariancie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [redacted] osób ([redacted]) w kolejnych latach analizy.

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie z RSS, oraz o ok. 13,3 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariancie bez RSS.

Analiza wrażliwości wskazała, że w wariancie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz ok. 2,4 mln PLN i 4,8 mln PLN (wariant bez RSS). W wariancie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] (wariant z RSS) oraz ok. 24 mln PLN i 47,5 mln PLN (wariant bez RSS).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem jest związana z dodatkowymi obciążeniami w budżecie. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników dla analizy z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- Liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca przyjął na takim samym poziomie w pierwszym jak i drugim roku. Oszacowanie oparte zostało o wyniki badania klinicznego, jednak jest ono obarczone dużą niepewnością. Bazowanie na danych z badania klinicznego do określenia odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia może nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji w Polsce. Dodatkowo nie odniesiono się do faktu, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w ramach I linii leczenia, stosowanie jej w II i kolejnych liniach leczenia będzie stopniowo maleć.

- Średni koszt refundacji 1 mg docetakselu na podstawie danych sprzedażowych (DGL) za styczeń 2019 r. (najbardziej aktualne dostępne dane na etapie sporządzania analizy weryfikacyjnej) wynosi 0,53 PLN. Wnioskodawca w analizach przyjmuje wartość 0,81 PLN. Jednak różnica ta nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest wprowadzenie na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanego leku rytuksymabu (MabThera).

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości, które są wystarczające na pokrycie

W I roku z perspektywy NFZ oszczędności wyniosą prawie

Z perspektywy wspólnej wyniki są bardzo podobne do perspektywy NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2019
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019

Zalecenia ASCO 2017 rekomendują stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z NDRP IV stopnia z mutacją BRAF V600E tylko w przypadku chorych, którzy otrzymywali wcześniej terapię działającą na punkty kontrolne układu odpornościowego. Z kolei aktualne rekomendacje europejskie (ESMO), w tym hiszpańskie (SEOM), oraz amerykańskie (NCCN) jednoznacznie zalecają stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów z w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600E zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia.

Polskie wytyczne PTOK 2019 w ramach I linii leczenia NDRP rekomendują dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatiną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. Choć autorzy odnieśli się do badania nad skutecznością dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) u chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego, to nie sformułowali

żadnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Istnieje zatem rozbieżność między rekomendacjami międzynarodowymi i polskimi. Należy jednak zaznaczyć, że w Polsce nie refunduje się dabrafenibu i trametynibu a także nie prowadzi się rutynowych badań w kierunku mutacji BRAF V600E.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji

- Haute Autorité de santé (HAS) 2018,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017

Wszystkie rekomendacje odnosiły się do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, dodatkowo wytyczne CADTH 2017 wyszczególniają, iż pacjenci mają być po wcześniejszej chemioterapii.

W przypadku dwóch organizacji (NICE 2019 i AWMSG 2017) nie wydano ostatecznego dokumentu ze względu na brak dostarczenia dowodów naukowych przez podmiot odpowiedzialny. Pozostałe rekomendacje są negatywne i każda z rekomendacji opiera swoją negatywną opinię na braku wystarczających dowodów klinicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Mekinist

Tafinlar natomiast

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4258.2018.PB, PLR.4600.4257.2018.PB, PLR.4600.4256.2018.PB, PLR.4600.4255.2018.PB, PLR.4600.4254.2018.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584; Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591; Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607; Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645; Mekinist (trametynib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813; Mekinist (trametynib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leków Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leków Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametytib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.8.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w ramach programu lekowego: «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)»”.
Data ukończenia: 30.05.2019 r.