



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 49/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku  
w sprawie oceny leków Tafenlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib)  
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego  
raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10  
C34)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584,
- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591,
- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607,
- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645,
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813,
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,

*w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”.*

*Jednocześnie, Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584,
- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591,
- Tafenlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607,
- Tafenlar (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,*

*w ramach ujednoliczonego programu lekowego, obejmującego wszystkie finansowane terapie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada akceptuje przedstawiony RSS, ale z uwagi na słabość dowodów naukowych, proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”.*

##### Dowody naukowe

*Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Do jednych z przyczyn nowotworu płuca należą nieprawidłowości w genach kodujących białka lub domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu. Jedną z takich mutacji jest mutacja typu V600 w genie BRAF. Wykazano, że 3 letnie przeżycie pacjentów z nieresekcyjnym rakiem gruczołowym w III i IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF wynosi około 24%. Jednakże w związku z faktem, że mutacja BRAF jest stosunkowo rzadko występującym zjawiskiem w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym (mutację stwierdza się u około 1 - 2% pacjentów), rokowanie w tej populacji pacjentów nie jest precyzyjnie określone.*

*Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań fazy II (Planchard 2016, Planchard 2017), bez zaślepienia, przeprowadzone u pacjentów niedrobnokomórkowym nowotworem płuca z mutacją BRAF V600 w III i IV stopniu zaawansowania wykazały, że u chorych wcześniej leczonych chemioterapią, odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem wystąpiła u 63,2% chorych, a szacowana mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca. Roczne oraz dwuletnie*

przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 66% oraz 39% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 9,7 miesięcy. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 59,6% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 3,5%. W przypadku stosowania ocenianych leków w pierwszej linii leczenia, szacowana mediana OS wyniosła 24,6 miesiąca. 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 91%, 74% oraz 51% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 10,9 miesiąca. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 58% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 6%.

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest akceptowalny. Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2 stopnia toksyczności wg CTC. W badaniach Planchard 2016 ( $\geq$ II linia leczenia) i w badaniu Planchard 2017 (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.

Aktualne, zagraniczne rekomendacje kliniczne europejskie (ESMO 2018), hiszpańskie (SEOM 2019), amerykańskie (NCCN 2019) wskazują na zasadność stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IV stopnia z mutacją BRAF V600E zarówno w I jak i w II linii leczenia. Wytyczne ASCO 2017 ograniczają zastosowanie skojarzenia dabrafenibu z trametynibem do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej immunoterapię. Polskie wytyczne PTOK (2019), zalecają w ramach I linii leczenia NDRP dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatyną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. W wytycznych nie sformułowano specjalnych zaleceń dla pacjentów z obecnością mutacji BR AF.

Zdaniem eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), poproszonego o opinię w przedmiotowej sprawie, zasadne jest finansowanie wnioskowanej technologii, z zastrzeżeniem że populacja objęta programem powinna dotyczyć pacjentów z gruczołowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E, ponieważ w badaniu rejestracyjnym, chorzy z tym typem nowotworu stanowili ponad 90% pacjentów. Ekspert zwrócił też uwagę, że zastosowanie ocenianej technologii przyczyni się do wydłużenia życia pacjentów, zarówno w przypadku stosowania jej w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu związków platyny). Rekomendacje refundacyjne pozostają w sprzeczności z rekomendacjami klinicznymi. Dotychczas wydane, negatywne rekomendacje (HAS 2018, CADTH 2017 i SMC 2017) wskazują między innymi na niewystarczające dowody kliniczne.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna (analiza CMA) wykazała, że stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w I linii leczenia, w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami niezależnie od zastosowania RSS. Natomiast, zastosowanie ocenianej terapii w II linii leczenia (analiza CUA) nie jest efektywne kosztowo, w porównaniu z komparatorami (docetaksem i BSC). Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że

### Główne argumenty decyzji

Skojarzone stosowanie dabrafenibu i trametinibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji BRAF V600, jest rekomendowane przez aktualne światowe wytyczne kliniczne. Oceniane leki pozwalają na uzyskanie zadowalającego efektu klinicznego w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem płuc w stadium III i IV, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Terapia dabrafenibem i trametytibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów; tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Korzyści z terapii są porównywalne do odnoszonych ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (kilkukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię).

Niemniej, dowody kliniczne na skuteczność tej terapii pochodzą z badań fazy, II bez grupy kontrolnej, na względnie niedużej grupie pacjentów, co znacząco zmniejsza wiarygodność przedstawionych wyników. Znalazło to odzwierciedlenie w negatywnych rekomendacjach refundacyjnych, w których podkreśla się, że dane na skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nie są wystarczające.

Z uwagi na słabość dowodów naukowych, Rada proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy.

**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.4331.8.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego: «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)»”. Data ukończenia: 30.05.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone 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.)