



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 135/2019 z dnia 20 maja 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Mekinist (trametynyb) i Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:

- *Mekinist (trametynyb), 2 mg x 30 tabletek,*
- *Tafinlar (dabrafenib), 75 mg x 120 kapsułek twardych,*

we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF V600E.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W Polsce rak gruczołowy stanowi ok. 45% pierwotnych nowotworów płuca (które są najczęściej występującym nowotworem złośliwym). Mutacja BRAF V600E występuje u 1-2% pacjentów z gruczolakorakiem płuc.

Gruczolakorak płuc charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia.

Choroba prowadzi do przedwczesnego zgonu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Amerykańskie (NCCN) i europejskie (ESMO) wytyczne rekomendują stosowanie dabrafenibu i trametynybu u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie BRAF V600E, zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Rekomendacje te opierają się na wynikach badania klinicznego II fazy BR113928. W badaniu tym 36 chorych leczonych było kombinacją inhibitorów BRAF i MEK w I linii leczenia, a 57 chorych – w II i kolejnych liniach leczenia. U chorych wcześniej leczonych chemioterapią odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynybem wystąpiła u 63,2% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 9,8 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji – 10,2 miesiąca. 43% chorych przeżyło bez



progresji jeden rok, a 22% - ponad 2 lata. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w tej grupie pacjentów 18,2 miesiąca, przy czym jeden rok przeżyło 66% chorych, a dwa lata – 39% chorych. Terapia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK była skuteczniejsza od monoterapii dabrafenibem.

Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2. stopnia toksyczności wg CTC. U 56% chorych stwierdzono jednak wystąpienie poważnych zaburzeń funkcjonowania niektórych narządów, a 4 chorych zmarło w ich wyniku, chociaż działania ten nie musiały być w związku ze stosowanym leczeniem (np. leukopenia i niedokrwistość). Stany gorączkowe wystąpiły u 16% chorych, a rak płaskonabłonkowy skóry u 4% chorych, co było ściśle związane z leczeniem. Porównując te dane z danymi z innych badań klinicznych, dotyczących skuteczności chemioterapii I i II linii oraz skuteczności innych inhibitorów kinaz, np. inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, należy stwierdzić, że inhibitory BRAF i MEK u chorych z mutacją w genie BRAF V600E wykazują wyższą skuteczności od chemioterapii i porównywalną skuteczność do inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, w zakresie wszystkich ocenianych parametrów.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Mutacja V600E w genie BRAF występuje u około 1% chorych na NDRP, przede wszystkim u chorych na raka gruczołowego i u osób niepalących (1-2% chorych na raka gruczołowego). Dlatego terapia dabrafenibem i trametynibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów. Jest to terapia ściśle spersonalizowana – tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Terapia taka jest rutynowo stosowana u chorych na czerniaka z mutacjami w genie BRAF. Korzyści z terapii są porównywalne do korzyści ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których wykrywa się mutacje lub rearanżacje kierujące (kilkukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię). Wnioskowanie o niższej skuteczności chemioterapii opiera się na doświadczeniach z rutynowym stosowaniem tej metody leczenia i wynikach innych badań klinicznych (np. w badaniu BR113928 odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia u chorych z mutacją w genie BRAF wynosiła ponad 60%, a mediana czasu wolnego od progresji ponad 10 miesięcy, w innych badaniach klinicznych wykazano, że na chemioterapię 2. linii odpowiada zaledwie 10% chorych, a mediana PFS nie przekracza 3 miesięcy).

Europejska Agencja ds. Leków uznała stosunek korzyści do ryzyka ocenianego leczenia skojarzonego za korzystny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Zwróciła uwagę na wysokie, klinicznie istotne, działanie przeciwnowotworowe oraz akceptowalne i łatwe do wyleczenia zdarzenia niepożądane tej terapii.

Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę dane z aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego, dotyczącego ocenianej technologii lekowej, ww. koszt wyniesie: ██████████ zł brutto przy nieuwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumenty dzielenia ryzyka (RSS) oraz ██████████ zł brutto z zaproponowanym RSS.

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

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10-80 pacjentów (według opinii eksperckich) przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto wg zlecenia Ministra Zdrowia, 1,73-13,85 mln zł brutto wg obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz 901,40 tys.-7,21 mln zł brutto wg komunikatu DGL NFZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące ich rzeczywistych cen (w tym ich RSS), liczby pacjentów, czy czasu stosowania tejże terapii.

Niniejsza technologia lekowa jest obecnie oceniana przez Agencję w ramach pełnej analizy weryfikacyjnej (w zakresie objęcia refundacją w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca).

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w Polsce nie ma dostępnej technologii alternatywnej, innej niż skojarzenie dabrafenibu z trametynbem, która byłaby ukierunkowana na mutację BRAF V600E.

Uwagi Rady

Cena leków, wynikająca z niniejszej zgody na finansowanie, nie może być wyższa od ceny hurtowej leków, uwzględniającej RSS, jeżeli został zawarty.

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.422.36.2019 „Mekinist (trametynib) w skojarzeniu z Tafenlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 14 maj 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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