



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 307/2019 z dnia 30 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD 10 C43)”, B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie proponowanych przez Ministra Zdrowia zmian w programach lekowych B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD 10 C43)”, B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”, celem ich złączenia w jeden program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD 10 C43)” z ujednoczeniem kryteriów wejścia oraz wyjścia i monitorowania terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu, a także dabrafenibu oraz trametynibu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10 września 2019 r., znak PLR.4604.1080.2019.PB (data wpływu do AOTMiT: 11.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, oceniających zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowych opisach programów lekowych [B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem (DAB) i trametynibem (TRAM) (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)]. Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programach lekowych: B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) polegających na złączeniu ww. programów w jeden program lekowy B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). W wymienionych programach lekowych stosowane są: ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, wemurafenib i kobimetynib, dabrafenib i trametynib.



Proponowane zmiany dotyczą terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem oraz dabrafenibem i trametynibem.

Dowody naukowe

Analiza rekomendacji klinicznych obejmuje 9 dokumentów: AAD 2019, ECCO 2018, EJC 2016, ESMO 2015, NCCN 2019, NICE 2016a, NICE 2016b, SIGN 2017, Rutkowski 2017. Wytyczne przeanalizowano w odniesieniu do zaleceń dotyczących rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w leczeniu czerniaka skóry, u pacjentów z nieresekcyjnym i uogólnionym czerniakiem skóry z potwierdzoną mutacją genu BRAF. Rekomendacje zawarte w analizowanych wytycznych zalecają stosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu nieoperacyjnego (III) lub uogólnionego czerniaka skóry (IV) oraz w ogólnoustrojowym leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu chirurgicznym. Wytyczne wskazują na wyższą skuteczność oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej BRAF/MEK w porównaniu do monoterapii BRAF. Wytyczne zalecają potwierdzenie mutacji BRAF przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem skóry, u których planowane jest leczenie systemowe inhibitorami BRAF i MEK (ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017). Wytyczne nie zalecają wykonywania badań genetycznych w przypadkach innych niż przerzutowy czerniak skóry lub terapia w ramach badania klinicznego (NCCN 2019, AAD 2019, Rutkowski 2017).

Przedstawione badania wskazują, że zarówno w terapii DAB+TRAM, jak i VEM+COB, leczenie powinno być prowadzone do momentu: wycofania zgody przez pacjenta (brak chęci do leczenia), wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby. Na podstawie obecnie opublikowanych danych leczenie skojarzone dabrafenib/trametynib i wemurafenib/kobimetynib, pozwala osiągnąć taki sam lub podobny wynik w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF.

W stosunku do treści poprzednich programów lekowych wnioskodawca, w zakresie kryteriów kwalifikacji, wyklucza kryteria dotyczące: rozpoczęcia leczenia w programie w czasie powyżej 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym oraz braku wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (kryteria dla pierwotnego programu B.48). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, kryteria te nie mają odzwierciedlenia w wytycznych, jak również w aktualnych ChPL. Jedynie w badaniach coBRIM i COMBI-DT wskazuje się, że „radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia” powinna stanowić kryterium wyłączenia z terapii skojarzonej. Natomiast w przypadku kryterium dotyczącego braku wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF, zgodnie z opinią konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej, zapis ten był niezasadny ze względu na ryzyko pozbawienia chorych możliwości leczenia inhibitorami BRAF i MEK w sytuacji nawrotu choroby. W zakresie

kryteriów wyłączenia z udziału, wnioskodawca wykreśla zapisy dotyczące: toksyczności leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) (kryterium uwzględnione w B.72) oraz pogorszenia stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (kryterium uwzględnione w B.48). Kryteria te znajdują odzwierciedlenie w ChPL, natomiast nie odnaleziono rekomendacji potwierdzających ich zasadność. W kwestii badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, wnioskodawca nie uwzględnia zapisu dotyczącego: oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej (badanie zawarte w pierwotnych programach B.48 i B.72). Badanie to zostało wzięte pod uwagę w charakterystykach produktów leczniczych uwzględniających wemurafenib i kobimetynib jako istotny element monitorowania wartości parametrów laboratoryjnych czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu lub częściej podczas leczenia.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³⁷ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. finansowane są substancje:

1) w ramach programu lekowego B.48:

- a) Wemurafenib;
- b) Kobimetynib;

2) w ramach programu lekowego B.72:

- a) Dabrafenibum;
- b) Trametinibum.

Wg danych NFZ w roku 2018 w Polsce w programie B.48 leczonych było 252 pacjentów, a w programie B.72- 393. Trzeba zaznaczyć, że objęcie leczeniem DAB+TRAM w przedmiotowym wskazaniu jest bardziej kosztowne niż terapia VEM+COB.

Główne argumenty decyzji

W przeprowadzonej analizie nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń różnicujących ścieżki postępowania diagnostycznego i/lub terapeutycznego dla analizowanych terapii skojarzonych z zastosowaniem VEM+COB i DAB+TRAM. Nowy program lekowy poprzez ujednoczenie kryteriów i uwzględnienie wszystkich terapii skojarzonych refundowanych w ramach środków publicznych w zakresie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych jest czytelny i w klarowny sposób określa, jakie są warunki włączenia do poszczególnych rodzajów leczenia.

Należy mieć na uwadze, że kryteria wejścia i wyjścia terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem VEM+COB oraz DAB+TRAM w ww. aktualizacji programu, są tożsame. Wnioskowane liczne zmiany w programie znajdują uzasadnienie w wynikach aktualnych badania klinicznych i/lub opierają się na wytycznych/opiniach ekspertów zaangażowanych w leczenie chorych.

Przedmiot zlecenia

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.1080.2019.PB z dnia 10.09.2019 r.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4320.9.2019 „Opracowanie dotyczące zmian w programach lekowych: B.48. «Leczenie czerniaka skóry (ICD 10 C43)», B.72 «Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem» oraz B.59 «Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych» celem ich złączenia w jeden program lekowy B.59 «Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD 10 C43)»”. Data ukończenia: 25 września 2019 r.