



Rekomendacja nr 54/2020

z dnia 12 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Odnalezione dowody naukowe, będące badaniami I i II fazy, bez grupy kontrolnej, nie dają możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. W ramach przeglądu systematycznego literatury nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną, tym samym brak jest możliwości porównania z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Dodatkowo, wiarygodność przedstawionych wyników obniża forma ich publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych. Ponadto, należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych z najwyższych poziomów wiarygodności dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapmatynibu (KAP).

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, obrzęki obwodowe oraz zmęczenie. Zgodnie z danymi z badania GEOMETRY mono-1 konieczność zrobienia przerwy w podawaniu leku w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 54% pacjentów, konieczność zredukowania dawki w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 23% pacjentów, a konieczność trwałego przerwania podawania produktu leczniczego Tabrecta w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 16% pacjentów.

Należy zaznaczyć, że w ulotce informacyjnej dotyczącej kapmatynibu wskazano, że lek został zarejestrowany w USA, w przyspieszonej procedurze, na podstawie wyników dla ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Jednak dalsze podtrzymanie rejestracji leku w tym wskazaniu może być zależne od wyników dalszych badań.



Tym samym, mając na uwadze brak wystarczających danych pozwalających ocenić efektywność i bezpieczeństwo leku, profil działań niepożądanych, wysokie koszty leku oraz dostępność na terenie kraju tańszych opcji terapeutycznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (45%); rak płaskonabłonkowy (30%); rak drobnokomórkowy (15%); rak wielkokomórkowy (10%). Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na drobnokomórkowy (DRP) i niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).

Zaburzone przekazywanie sygnałów przez kinazę tyrozynową receptora MET jest często spotykana w szerokim zakresie nowotworów złośliwych. Zwiększona aktywność kinazy MET wywołuje bardzo zróżnicowany zestaw kaskad sygnałowych, powodując plejotropowy wpływ na komórki nowotworowe, w tym przeżycie, proliferację, przerzuty i lekooporność. Zidentyfikowano kilka mechanizmów, dzięki którym szlak MET zostaje nieprawidłowo aktywowany w raku. W niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) z typem dzikim genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), sporadyczny przyrost kopii genu MET jest wykrywany w około 1–4% nowo zdiagnozowanych przypadków. Amplifikacja MET jest również powiązana z nabytą opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI), opisywaną w 5–26% przypadków, niezależnie od obecności mutacji T790M. Mutacja genetyczna to kolejny sposób aktywacji szlaku MET. Wśród nich znalazły się mutacje zakłócające miejsca akceptora lub dawcy składowania, prowadzące do pominięcia (ang. *skipping*) egzonu 14 MET, który koduje miejsce wiązania CBL zidentyfikowane w pierwotnie resekwencyjnym NSCLC. Te zdarzenia genomowe prowadzą do funkcjonalnej aktywacji receptora MET poprzez stabilizację i opóźnioną internalizację. Takie zmiany w miejscu składowania genu obejmujące ekson 14 (METex14) są wykrywane nawet w 3% NDRP.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Zgodnie z opiniami eksperckimi obecność mutacji METex14 stwierdza się u ok. 2% chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca (w NDRP od 0,9% do 3,0%).

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach EGFR i ALK nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie. Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*), która jest związana z masą nowotworu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z europejskimi wytycznymi klinicznymi w analizowanym wskazaniu opcje terapeutyczne stanowią oprócz ocenianego kapmatynibu: kryzotynib i kabozantynib. Natomiast amerykańskie wytyczne wymieniają oprócz kapmatynibu: kryzotynib.

W opinii jednego z ekspertów klinicznych, obecnie w Polsce, w ocenianym wskazaniu stosuje się chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i winorelbiny lub gemcytabiny. Drugi z ekspertów jako opcje terapeutyczne stosowane w Polsce wskazał: chemioterapię (70% chorych), immunoterapię (5% chorych), radioterapię (80% chorych) oraz leczenie objawowe (15-20% chorych). Dodatkowo zdaniem eksperta, w przypadku objęcia refundacją kapmatynibu, chemioterapia zostanie nim zastąpiona w 70%, natomiast radioterapia i leczenie objawowe nie zostanie nim zastąpione (0% chorych).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.U. Min. Zdr. z 2020 r., poz. 11) aktualnie ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze, natomiast we wskazaniu C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca refundowane są:

- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34): afatynib, alektynib, atezolizumab, cerytynib, kryzotynib, erlotynib, gefitynib, nintedanib, niwolumab, ozymertynib i pembrolizumab,
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekanum, winkrystyna oraz winorelabina.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne można przyjąć, że alternatywną opcję terapeutyczną stanowić może kryzotynib lub jak wskazują eksperci kliniczni - chemioterapia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Tabrecta (kapmatynib) nie jest zarejestrowany na terenie Polski. W związku z powyższym informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono na podstawie ulotki dla produktu leczniczego Tabrecta dostępnego na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA).

Kapmatynib jest inhibitorem kinazy, który celuje w MET, w tym zmutowany wariant wytwarzany przez pominięcie egzonu 14. Oceniany lek został zarejestrowany przez FDA w USA. W ulotce dotyczącej kapmatynibu wskazano, że lek został zarejestrowany w przyspieszonej procedurze na podstawie wyników dla ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Dalsze podtrzymanie rejestracji leku w tym wskazaniu może być zależne od wyników dalszych badań.

Zgodnie z ulotką informacyjną produktu leczniczego Tabrecta wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją MET ekson14 skipping potwierdzoną za pomocą testu zarejestrowanego przez FDA.

Wskazany produkt może być sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Mając na uwadze informacje wskazane w ulotce informacyjnej leku Tabrecta wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla kapmatynibu.

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.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania:

- GEOMETRY mono-1 (opisane w abstraktach: Wolf 2018, Wolf 2019, Heist 2019): badanie eksperymentalne II fazy, wieloośrodkowe, wielokohortowe, nierandomizowane, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania kapmatynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (mutacja MET Δ ex14 lub MET-amplified). Data odcięcia danych: 09.08.2018 r. (Wolf 2018), 08.11.2018 r. (Wolf 2019), 15.04.2019 r. (Heist 2019). Liczba pacjentów: N=97 os. (kohorta 4: n=69 os., kohorta 5b: n=28 os.), w abstrakcie Wolf 2018: N=94 os. (kohorta 4: n=69 os., kohorta 5b: n=25 os.).
- NCT 01324479 (opisane w publikacji pełnotekstowej Schuler 2020 i abstrakcie Schuler 2016): badanie I fazy, otwarte, wieloośrodkowe oceniające efekt użycia kapmatynibu u pacjentów z guzami litymi opornymi na dotychczasowe leczenie lub w przypadku których nie ma aktualnego standardu opieki i u których aktywność nowotworu wykazuje brak regulacji w zakresie ścieżki c-MET. Mediana czasu leczenia: 10,4 tyg. Data odcięcia danych: 17.07.2017 r. (Schuler 2020), 28.09.2015 r. (Schuler 2016). Liczba pacjentów: N=31, w tym pacjenci z mutacją METex14 n=4.
- Wu 2018 (abstrakt konferencyjny): badanie eksperymentalne, mające na celu ocenę aktywności przeciwnowotworowej, bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki m. in. kapmatynibu wśród dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca m.in. z mutacją MET. Liczba pacjentów: N=66 os., w tym n=16 os. leczonych kapmatynibem.

Skuteczność

GEOMETRY mono-1

Obiektywna odpowiedź na leczenie

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) kapmatynibem (KAP) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. *Blinded, Independent Review Committee*, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 40,6% [28,9-53,1] pacjentów w kohorcie 4 (osoby, dla których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz u 67,9% [47,6-84,1] pacjentów w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) kapmatynibem (KAP) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. *Blinded, Independent Review Committee*, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie KAP wyniosła 9,7 [5,55-12,98] miesiąca w kohorcie 4 (osoby, dla których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 11,1 [5,55-NE] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Przeżycie wolne od progresji choroby

W 2 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free-survival*, PFS) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. *Blinded, Independent Review Committee*, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 [4,17-6,97] miesiąca w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 9,7 [5,52-13,86] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Wyniki leczenia u pacjentów z przerzutami do mózgu

W 2 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano dane dotyczące pacjentów z przerzutami do mózgu:

- Heist 2019: spośród 13 pacjentów z przerzutami do mózgu na początku trwania badania u 7 (54%) odnotowano odpowiedź wewnątrzczaszkową ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (w tym: 4 osoby z całkowitym cofnięciem się zmian w mózgu), a u 12 z nich osiągnięto kontrolę zmian w mózgu. Odpowiedź na przerzuty w mózgu była tak samo szybka jak odpowiedź ogólnoustrojowa (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2018: zaobserwowano wstępną aktywność kapmatynibu u pacjentów z przerzutami do mózgu

NCT01324479

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zgodnie z danymi z suplementu do publikacji Schuler 2020 czas wolny od progresji (PFS) u poszczególnych pacjentów wyniósł:

- u pacjenta z SD (kobieta) – 3 mies.,
- u pacjenta z potwierdzoną PR (mężczyzna) – 5,1 mies.,
- u pacjenta z potwierdzoną PR (kobieta) – 6,9 mies.,
- u pacjenta z potwierdzoną CR (mężczyzna) – 18,6 mies.

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami badania Schuler 2020 spośród 31 możliwych do oceny próbek, 4 pacjentów z NDRP posiadało mutację METex14 i u wszystkich 4 stwierdzono zmniejszenie guza w zakresie od 14% do 83% (jedna odpowiedź całkowita ang. *complete response* CR, dwie odpowiedzi częściowe ang. *partial response* PR, jedna choroba stabilna ang. *stable disease* SD).

W publikacji Schooler 2016 podawano te same wyniki odnoszące się do skuteczności klinicznej, co w publikacji Schuler 2020.

Wu 2018

Do badania włączono 66 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (mediana wieku wyniosła 58 lat, 65,2% stanowili mężczyźni): 16 os. zostało poddanych leczeniu kapmatynibem. Zgodnie z wynikami badania częściową odpowiedź na leczenie odnotowano wśród 3 pacjentów (18,8% pacjentów).

Bezpieczeństwo

GEOMETRY mono-1

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wyników ze wszystkich ocenianych 6 kohort:

- Heist 2019 (N=334): najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów: obrzęki obwodowe (41,6%), nudności (33,2%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (19,5%) oraz wymioty (18,9%). Najczęściej było to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2019 (N=315): najczęstsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 25% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,2%), nudności (43,2%) oraz wymioty (28,3%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości,
- Wolf 2018 (N=302): najczęstsze zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości i z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,0%), nudności (43,4%), wymioty (28,5%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24,5%), duszności (24,2%), obniżony apetyt (21,2%) oraz zmęczenie (20,9%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości.

NCT01324479

Schuler 2016

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia, niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: nudności (47%), wymioty (37%), obrzęki obwodowe (35%), zmniejszenie apetytu (33%) oraz zmęczenie (33%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości (niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: anemia, hipokalemia oraz zapalenie płuc (każde wystąpiło u 7% pacjentów).

Schuler 2020

Mediana czasu ekspozycji na leczenie kapmatynibem podawanym dwa razy dziennie wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 0,03-43,01). 73% pacjentów otrzymało >90% planowanej dawki kapmatynibu. Zdarzenia niepożądane wymagające zmniejszenia dawki leku lub przerwania jego podawania wystąpiły u 34 z 55 pacjentów (62%) i 19 pacjentów (35%) wymagało redukcji więcej niż jednej dawki leku. Zdarzenia niepożądane wymagające dyskontynuacji leczenia kapmatynibem wystąpiły u 11 pacjentów (20%). W 9 przypadkach (16% pacjentów) przerwano leczenie w związku z podejrzeniem zdarzeń niepożądanych .

W trakcie trwania obserwacji wszyscy z pacjentów doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzenia niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów) były: nudności (60%), obrzęki obwodowe (46%), wymioty (40%), zmniejszenie apetytu (31%), zmęczenie (27%), duszność (26%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24%), astenia (20%) oraz biegunka (20%).

Najczęstszymi zdarzenia niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 4% pacjentów) były: zapalenie płuc (7%), podwyższony poziom amylazy (7%), hipoalbuminemia (6%), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (6%), hipokalemia (6%), nudności, obrzęki obwodowe, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie duszność, astenia, biegunka, ból brzucha, zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u więcej niż 20% pacjentów były: nudności (42%), obrzęki obwodowe (33%) oraz wymioty (31%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem były: nudności, obrzęki obwodowe oraz zmęczenie (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane (niezależnie od związku wystąpienia z zastosowanym leczeniem) wystąpiły u 30 pacjentów (55%). Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: zapalenie płuc (7%), zatorowość płucna (6%), wysięk osierdziowy, ból brzucha, nudności, wymioty, ogólne pogorszenie stanu fizycznego, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nowotworowy wysięk do opłucnej, ból nowotworowy, wysięk do opłucnej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (15%) były to: wysięk osierdziowy, nudności, wymioty, złe samopoczucie, nadwrażliwość, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, zatorowość tętnicy mózgu oraz ból głowy (każde wystąpiło u 2% pacjentów).

W rozszerzonej grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano 14 zgonów (26%).

Wu 2018

Zgodnie z wynikami badania najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u pacjentów leczonych kapmatynibem były: nudności, anemia, obrzęki obwodowe oraz zmniejszenie apetytu. Większość z tych zdarzeń miała 1-2 stopień ciężkości.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ulotce do leku Tabrecta dostępnej na stronie FDA wskazano, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania GEOMETRY mono-1.

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 51% pacjentów. Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: duszność (7%), zapalenie płuc (4,8%), wysięk do opłucnej (3,6%), ogólne pogorszenie stanu fizycznego (3%), wymioty (2,4%) oraz nudności (2,1%).

Działanie niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta (zapalenie płuc) wystąpiło u 1 osoby (0,3%).

Konieczność trwałego przerwania podawania produktu leczniczego Tabrecta w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiło u 16% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania podawania leku Tabrecta były ($\geq 1\%$): obrzęk obwodowy (1,8%), zapalenie płuc (1,8%) oraz zmęczenie (1,5%).

Konieczność zrobienia przerwy w podawaniu leku w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 54% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki

obwodowe, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nudności, wymioty, podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom AlAT, duszność, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom AspAT, podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi, zmęczenie oraz zapalenie płuc.

Konieczność zredukowania dawki w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 23% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki obwodowe, podwyższony poziom AlAT, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz nudności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów były: obrzęki obwodowe, nudności, zmęczenie, wymioty duszności i zmniejszenie apetytu.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; European Medicines Agency – EMA, Food and Drug Administration – FDA, Światowa Organizacja Zdrowia – WHO) nie odnaleziono informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono badań dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności. Badania włączone do analizy są badaniami klinicznymi II i I fazy. Nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną.
- Ponadto, większość wyników przedstawionych w niniejszej analizie pochodzi z abstraktów konferencyjnych.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną.

Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 147 024 zł (3 x 49 008 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku w ramach importu docelowego we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją, który jest przedmiotem oceny. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia we wskazaniu nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET nie było sprowadzanych innych niż Tabrecta, capmatinib, tabletki á 200 mg, produktów leczniczych.

Tym samym dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację w ww. wskazaniu. Zatem brak jest informacji nt. ceny i kosztu ocenianego produktu leczniczego w Polsce.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej: <https://www.empr.com/drug/tabrecta/> cena 30 tabletek produktu leczniczego Tabrecta wynosi 4 914 USD, co daje 18 918,90 zł (kurs waluty z dnia 22 lipca 2020 r.).

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 2019 r., poz. 784 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.

Nie dotyczy.

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.

W ramach oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii przyjęto następujące założenia:

- W zleceniu MZ zawarto informację, że pacjent wnioskuje o 6 opakowań po 56 tabletek produktu leczniczego na 3 miesiące kuracji.
- Koszt produktu przyjęto zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej: <https://empr.com/drug/tabrecta/> cena 30 tabletek wskazanego produktu leczniczego wynosi 4 914 USD, co daje 18 918,90 zł (kurs waluty z dnia 22 lipca 2020 r.).

- Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem wyniesie około 100 chorych rocznie, natomiast inny z ekspertów wskazał, że do leczenia ostatecznie może zakwalifikowanych 100-150 chorych rocznie. Zatem w oszacowaniach przyjęto możliwy zakres populacji od 100 do 150 pacjentów w skali roku.

Podsumowując, oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta przez rok wyniesie ok. 921 tys. złotych, natomiast roczny koszt leczenia 100-150 pacjentów wyniesie od ok. 92,1 mln zł do ok. 138,2 mln zł rocznie.

Należy mieć na uwadze, że część z tej kwoty zostanie pokryta przez pacjenta. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworu płuca:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 amerykańskie,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 europejskie,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019 polskie.

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wśród terapii celowanych/immunoterapii do zastosowania w pierwszej/kolejnej linii leczenia w zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca u pacjentów z mutacją MET ekson 14 skipping wymieniono kapmatynib i kryzotynib [kategoria 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji].

Wytyczne europejskie ESMO z 2019 roku wskazują, że wiele kohort oraz serii przypadków wykazuje aktualnie trwającą obiektywną odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej celowanych na MET (włączając w to: kryzotynib, kapmatynib i kabozantynib) wśród pacjentów z mutacją METex14. W rekomendacjach wskazano m.in., że: kryzotynib wykazał potencjalną kliniczną korzyść wśród pacjentów z NDRP oraz mutacją METex14, ale musi być to jeszcze potwierdzone [poziom dowodów naukowych III – badania kohortowe prospektywne, stopień rekomendacji C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne)].

Natomiast w wytycznych polskich PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną mutacją del14 MET, jak również do stosowania kapmatynibu w ogóle.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących kapmatynibu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1902.2020.1.KW) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.
2. Raport nr OT.4311.12.2020 „Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, data ukończenia: 5 sierpnia 2020 r.