



Opinia nr 102/2020

z dnia 9 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w II linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twarde á 75 mg, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w II linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) (ICD-10: C34) w II linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z informacjami ujętymi we wniosku oceniana terapia stanowi skojarzenie dabrafenibu z trametynibem w II linii terapii, które miałyby zostać zastosowane u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF K601E. Odnaleziono tylko jedno badanie retrospektywne (Mu 2020), opisujące zastosowanie ocenianej terapii u jednego pacjenta z taką mutacją. Pacjent ten nie uzyskał odpowiedzi na leczenie – odnotowano chorobę postępującą. Wnioskowanie na tej podstawie jest bardzo ograniczone z uwagi na dostępność danych tylko dla jednego pacjenta, ponadto badanie zostało przeprowadzone na populacji chińskiej, zaś różnice etniczne mogą mieć znaczenie dla skuteczności terapii. W publikacji nie przedstawiono informacji o bezpieczeństwie leczenia ani danych dla innych punktów końcowych istotnych w chorobie nowotworowej.

Również wytyczne kliniczne nie odnoszą się do tak wyszczególnionej populacji pacjentów z NDRP, przedstawiają jedynie zalecenia dla ogólnej populacji pacjentów z omawianym wskazaniem.



Wobec powyższego należy uznać, że nie ma bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania skojarzenia dabrafenibu z trametynibem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją BRAF K601E w II linii leczenia.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twarde á 75 mg, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa to osoby z przerzutowym rakiem gruczołowym, z obecną mutacją BRAF K601E. Wskazano również dotychczasowe leczenie populacji docelowej: w ramach leczenia I linii stosowano schemat pemetreksed 500 mg/m² + karboplatyna (AUC 4) – w pierwszej ocenie RECIST stwierdzono chorobę stabilną (SD). Planowana terapia skojarzona dabrafenib+trametynib.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) 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.

NDRP stanowi 85% przypadków raka płuc. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NDRP, zaś mutacja BRAF K601E występuje u 0,15% wszystkich pacjentów z NDRP.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły u mężczyzn 41,10 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,56 na 100 000, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosił u mężczyzn 45,27 na 100 000, natomiast u kobiet – 17,81 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).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do populacji pacjentów z mutacją BRAF K601E, dlatego ewentualne terapie alternatywne odnoszą się jedynie do populacji pacjentów z uogólnionym lub w stadium IV NDRP.

Zgodnie z polskimi wytycznymi w uogólnionym raku płuca stosuje się docetaksel lub pemetreksed, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych lub ozymertynib, inhibitory ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK) oraz immunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab). Tylko rekomendacje europejskie wyróżniają jako

jedyną możliwą terapię u pacjentów w stadium IV NDRP z mutacją BRAF V600 dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, czyli w populacji innej niż określona zleceniem Ministra Zdrowia.

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.

Trametynib 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 czerniaku i w innych 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. Trametynib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie zahamowanie szlaku. Skojarzenie trametynibu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 in vitro i opóźnia wytworzenie oporności in vivo w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Tafinlar dopuszczony jest do obrotu w następujących wskazaniach:

- dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600;
- dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Produkt leczniczy Mekinist, zgodnie z ChPL, dopuszczony jest do obrotu w następujących wskazaniach:

- trametynib 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 trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF;
- trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Oceniane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla obu leków, odnoszącym się do niedrobnokomórkowego raka płuca, z uwagi na występowanie innej mutacji (BRAF K601E). Zastosowanie wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu:

- Mu 2020 - retrospektywna ocena związku mutacji BRAF z charakterystyką kliniczną i wynikami leczenia chińskich pacjentów z NSCLC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Głównym celem badania była ocena skuteczności chemioterapii, terapii celowanej anty-BRAF i immunoterapii u pacjentów z NSCLC z mutacją BRAF. Uwzględniono łącznie 65 pacjentów narodowości chińskiej z mutacją BRAF - 31 mężczyzn i 34 kobiety, których mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 33–79), ale zidentyfikowano tylko jednego pacjenta z mutacją BRAF K601E leczonego terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia pemetreksedem i schematem chemioterapii z platyną).

Skuteczność

Trzydziestu dwóch z 55 pacjentów z mutacją BRAF w zaawansowanym stadium było poddanych terapii celowanej anty-BRAF w trakcie leczenia, wśród których 30 miało mutację V600E, a dwóch pozostałych mutację K601E lub T599dup. Dwóch pacjentów z mutacją inną niż V600E otrzymało dabrafenib plus trametynib po niepowodzeniu leczenia pemetreksedem i schematem chemioterapii opartym na platynie. W odpowiedzi na leczenie pacjent z mutacją T599dup miał stabilizację choroby (SD), a pacjent z mutacją K601E (analogiczną do wskazania w zleceniu Ministra Zdrowia) – chorobę postępującą (PD).

Bezpieczeństwo

W publikacji Mu 2020 nie odniesiono się do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.

Według ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (w badaniach MEK115306, MEK1165132, BRF113928 i BRF115531 obejmujących 1076 pacjentów) należą: zapalenie części nosogardzieli, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok (różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon), kaszel, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie (rumień, rumień uogólniony), ból: stawów, mięśni, w kończynie, skurcze mięśni (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa), uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianego produktu leczniczego. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- Głównym ograniczeniem jest brak odnalezienia wysokiej jakości badań, randomizowanych, z grupą kontrolną, w których oceniano by wnioskowaną technologię lekową. W analizie uwzględniono jedynie dane niskiej jakości - pochodzące z retrospektywnego, jednoramiennego badania dotyczącego leczenia chińskich pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W tym badaniu tylko jeden pacjent miał mutację zgodną ze zleceniem Ministra Zdrowia (MZ), co znacząco ogranicza możliwość uogólniania wniosków na tej podstawie. Należy mieć jednak

na uwadze, że mutacja K601E występuje bardzo rzadko, wobec czego dostępność dowodów naukowych może być ograniczona.

- Odnalezione badanie przeprowadzono na populacji chińskiej, wobec czego istnieje ryzyko, że prezentowane w publikacji wyniki mogą odbiegać od tych uzyskiwanych w praktyce w populacji polskiej z uwagi na różnice etniczne.
- Dla pacjenta odpowiadającego populacji określonej zleceniem MZ przedstawiono wyłącznie wynik dot. odpowiedzi na leczenie, natomiast w kontekście choroby nowotworowej ważnymi punktami końcowymi są również przeżycie i jakość życia, które nie były analizowane we włączonym badaniu. Ponadto w badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem ocenianych leków.

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii jednego pacjenta wynosi:

- na podstawie danych ze zlecenia MZ
 - Tafinlar (dabrafenib): ██████████ brutto;
 - Mekinist (trametynib): ██████████ brutto;
 - Razem: ██████████ brutto.
- na podstawie danych z obwieszczenia MZ
 - Tafinlar (dabrafenib): 94 531,98 PLN / 378 127,92 PLN brutto;
 - Mekinist (trametynib): 78 586,20 PLN / 314 344,80 PLN brutto;
 - Razem: 173 118,20 PLN / 692 472,72 PLN brutto.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną leku. Należy wskazać, że koszty oszacowane na podstawie zlecenia MZ są niższe od kosztów skalkulowanych w oparciu o obwieszczenie MZ, szczególnie jest to widoczne dla trametynibu, którego koszt zgodnie z obwieszczeniem MZ jest ponad ██████████ wyższy.

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

Brak jest danych odnośnie do liczby pacjentów z NDRP z mutacją BRAF K601E w Polsce. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych klinicznych dot. leczenia NDRP następujących instytucji:

- Polskiego Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2019

- European Society for Medical Oncology - ESMO 2019

W żadnych wytycznych nie odniesiono się do leczenia pacjentów ze wskazaną w zleceniu MZ mutacją. Wszystkie zalecenia dotyczą szerszej populacji pacjentów z NDRP.

W polskich wytycznych klinicznych wskazano, że postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego.

Wytyczne europejskie wskazują natomiast, że pacjenci w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600 powinni otrzymać w I lub II linii leczenia inhibitor BRAF/MEK: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Jeżeli pacjenci otrzymali inhibitor BRAF/MEK w I linii leczenia, można im zaoferować chemioterapię opartą na platynie.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2297.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twarde á 75 mg, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 212/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia oraz raportu nr OT.422.91.2020 „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia” Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.