



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 69/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku

w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078591,  
w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią  
dabrafenibem i trametynibem”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., kod EAN 5909991078591, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”,.*

### Uzasadnienie

*Zgłaszany program lekowy dotyczy leczenia zaawansowanych postaci czerniaka u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu BRAF V600 przy pomocy terapii skojarzonej dabrafenibem (inhibitorem BRAF) i trametynibem (inhibitorem MEK). Przestanką do łącznego stosowania wymienionych leków jest występowanie, u części pacjentów z mutacją BRAF, oporności na stosowanie inhibitorów BRAF w monoterapii. Zastosowanie terapii skojarzonej z inhibitorem MEK pozwala na przełamanie tej oporności.*

*Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań COMBI-d i COMBI-v wskazują, że stosowanie dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem jest skuteczniejsze od monoterapii dabrafenibem (COMBI-d) jak również od monoterapii wemurafenibem (COMBI-v). W badaniach COMBI-d i COMBI-v stwierdzono około 30%, istotną statystycznie, redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych leczeniem skojarzonym w stosunku do monoterapii zarówno dabrafenibem jak i wemurafenibem. Wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-d wyniosło około 6 m-cy natomiast w badaniu COMBI-v nie oszacowano różnicy z powodu nie osiągnięcia mediany przeżycia w grupie leczenia skojarzonego. W badaniu Flaherty 2012 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem skojarzonym a monoterapią dabrafenibem. Leczenie skojarzone wykazało istotną przewagę nad monoterapią pod względem przeżycia wolnego od progresji we wszystkich powyższych badaniach a różnice w medianie przeżycia bez progresji wynosiły od 2,2 do 5,3 miesiąca. Leczenie skojarzone wiązało się także z poprawą jakości życia. Ponadto, profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego było zbliżony do monoterapii dabrafenibem*



i wemurafenibem. Jedynie pod względem częstości zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wemurafenibu.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej inhibitorem BRAF i MEK nie jest efektywne kosztowo w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF z wartością ICUR wnoszącą 243 tys. PLN (1 445 tys. PLN bez RSS) dla porównania z dabrafenibem oraz 270 tys. PLN (1 704 tys. PLN bez RSS) dla porównania z wemurafenibem w wariancie podstawowym.

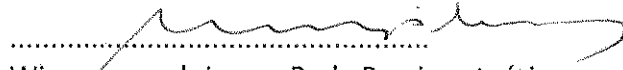
Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS, wykazała wzrost kosztów dla płatnika publicznego w perspektywie 2 letniej o 12,2 mln PLN w pierwszym roku finansowania i o 21,4 mln PLN w drugim roku finansowania.

Rekomendacje kliniczne (PTOK 2014, NCI 2016, NCCN 2016, ESMO 2015) rekomendują stosowanie leczenia skojarzonego inhibitora BRAF z inhibitorem MEK w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF. Zidentyfikowano trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2016, pCODR 2015 oraz PTAC 2015), jednakże w rekomendacji pCODR 2015 wskazano na nieefektywność kosztową wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia nie jest finansowana w żadnym europejskim kraju o PKB zbliżonym do Polski.

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem charakteryzuje się znaczącym wpływem na przeżycie całkowite, czas do progresji oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Obecnie pacjenci z zaawansowanych czerniakiem mogą być leczeni innymi innowacyjnymi technologiami molekularnymi. Program nie ogranicza stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczą głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby. Zapisy w charakterystyce produktu leczniczego sugerują w takim przypadku, rozważenie innych opcji terapeutycznych. Dostępne dane kliniczne sugerują zasadność stosowania leczenia skojarzonego w I linii leczenia lub w II linii leczenia za wyjątkiem pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas monoterapii inhibitorem BRAF.

Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu

*instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.*



Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.19.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.  
Data ukończenia: 08.07.2016 r.