



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (tramety nib),
we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)

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

- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg,*
- *Mekinist (tramety nib), tabletki á 2 mg,*

we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w przypadku obecności mutacji BRAF po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak gruczołowy (ang. adenocarcinoma) stanowi około 35% pierwotnych nowotworów płuca. W Polsce zachorowalność na raka oskrzela i płuca w latach 2011–2015 wzrastała od 20 805 przypadków w 2011 roku do 21 963 przypadków w 2015 roku. Jednocześnie wraz ze wzrostem zachorowalności w tym okresie wzrastała umieralność z powodu raka oskrzela i płuca i wyniosła 22 216 przypadków w 2011 roku i 23 715 przypadków w 2015 roku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Odnaleziono natomiast badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C). W ramach kohorty B pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną dabrafenibem i tramety nibem. Dane dla kohorty B pochodzą z publikacji pełnotekstowej Planchard 2016 oraz dodatkowo włączonego abstraktu konferencyjnego, tego samego autora, w którym przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji. W publikacji Planchard 2016 okres obserwacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i tramety nibem wynosił 11,6 miesiąca, w tym okresie zmarło 23 pacjentów (40%). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS)



w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6).

Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie niekontrolowanego badania (BRF113928) z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów, żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. W badaniu 98% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, wymioty, biegunka, astenia i zmniejszenie apetytu (każde z powyższych zdarzeń wystąpiło u ponad 30% pacjentów). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia były neutropenia, hiponatremia i anemia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jedną z przyczyn raka gruczołowego płuca mogą być nieprawidłowości w genach kodujących białka bądź domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu. Są to między innymi geny *PiK3CA*, *DDR2*, *BRAF*. Ich aktywacja powoduje ciągłą stymulację komórki do dojrzewania, dzielenia się, proliferacji i przeżycia. Mutacje *BRAF* wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NDRP. W przypadku wykrycia mutacji *BRAF* w NDRP prawie 80% z nich stanowi mutacja w *V600E* następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15.

W wytycznych NCCN z 2018 roku przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia gruczolakoraka z mutacją *BRAF V600E*, a w wytycznych ASCO z 2017 roku przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia raka niedrobnokomórkowego płuc IV stopnia z mutacją *BRAF V600E*. Zarówno w wytycznych NCCN z 2018 roku oraz wytycznych ASCO z 2017 roku dopuszczone jest stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Konkurencyjność cenowa

Innymi terapiami zalecanymi w odnalezionych wytycznych w leczeniu raka gruczołowego płuc z mutacją *BRAF V600E* są: chemioterapia, terapia działająca na punkty kontrolne układu odpornościowego (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) oraz wemurafenib/dabrafenib w monoterapii – stosowane w przypadku nietolerancji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jest BSC.

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

Oszacowany koszt brutto rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie około [REDAKTOWANE]. Przyjmując, na podstawie opinii ekspertów klinicznych, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 42 osoby, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wszystkim pacjentom z populacji docelowej

wyniesie ok. ██████████, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 42 pacjentów wyniosą ok. ██████████

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

Na podstawie Planchard 2016 oraz abstraktu konferencyjnego tego samego autora, można wywnioskować, że zaproponowana terapia może być skuteczna klinicznie i posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z danymi z publikacji Planchard 2016 mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek ORR wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6). Dane te należy jednak traktować z ostrożnością jako wstępne.

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.18.2018 „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”, data ukończenia: 3 lipca 2018 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 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

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