



Opinia nr 42/2019

z dnia 23 maja 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (tramety nib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I 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 2019 r., poz. 784) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (tramety nib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (tramety nib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie terapii skojarzonej tramety nib + dabrafenib we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziona publikacja Planchard 2017 wskazuje na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanej terapii w zakresie m.in. uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki publikacji wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca. Podkreślić należy jednak fakt, że badanie opisane w publikacji stanowiło badanie otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej, z małą liczebnością pacjentów, zatem wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (tramety nib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).



W zleceniu Ministra Zdrowia doprecyzowano, że oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z z mutacją BRAF V600E.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak gruczołowy (gruczolakorak) płuc najczęściej lokalizuje się w obwodowych częściach tego narządu. Charakteryzuje się tendencją do tworzenia struktur przypominających gruczoły oraz obecnością śluzu. Może on występować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet, nierzadko w wieku 30-40 lat.

W Polsce rak gruczołowy stanowi ok. 45% pierwotnych nowotworów płuca (które są najczęściej występującym nowotworem złośliwym). Mutacja BRAF V600E występuje u 1-2% pacjentów z gruczolakorakiem płuc.

Gruczolakorak płuc charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia.

Przebieg kliniczny jest odmienny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie – podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie – podtypy drobnobrodawkowy i lity). U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Wśród chorych z rozsiewem (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuc, do którego przynależy rak gruczołowy, mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, karboplatyna, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed (w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych – w stopniu zaawansowania IIIB, chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii), topotekan, winkrystyna, winorelbina.

W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” refundowane są następujące substancje czynne:

- erlotynib, gefitynib (dla chorych z mutacją w genie EGFR w I i II linii leczenia zaawansowanego nowotworu),
- ozymertynib (dla chorych z mutacją T790M w genie EGFR w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu),
- kryzotynib (dla chorych z rearanżacją genów ALK lub ROS1 w I, II lub III linii leczenia zaawansowanego nowotworu),
- pembrolizumab (dla chorych z ekspresją PDL1 $\geq 50\%$ w I linii leczenia zaawansowanego nowotworu),
- niwolumab – rak płaskonabłonkowy lub atezolizumab – rak płasko- i niepłaskonabłonkowy (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu).

Mimo to obecnie w refundacji nie ma żadnego leku ukierunkowanego na mutację BRAF V600E.

Jak wskazali eksperci kliniczni, w Polsce w ocenianej populacji chorych aktualnie stosuje się chemioterapię dwulekową opartą o platynę. Jeden z nich dodał, że można także zastosować pembrolizumab.

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, zalecają w I linii leczenia zastosowanie skojarzenia dabrafenibu z trametynibem.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako lek ukierunkowany na mutację BRAF V600E.

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 jednoczesne 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 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 zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla obu leków, odnoszącym się do niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 publikację Planchard 2017 opisującą nierandomizowane otwarte badanie II fazy (NCT01336634) w wskazanej publikacji opisana została jedynie kohorta pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną dabrafenibem z trametynibem, a którzy wcześniej nie otrzymywali systemowego leczenia w kierunku przerzutów choroby. Liczba pacjentów wynosiła 34 osoby, zaś mediana okresu obserwacji: 15,9 miesiący [IQR: 7,8; 22,0].

Badanie oceniono na 7/8 punktów w skali NICE, z powodu nie przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów.

Skuteczność

W publikacji Planchard 2017 w medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca [IQR: 7,8; 22,0] ogólną odpowiedź na leczenie, potwierdzoną przez badacza, jak i niezależny komitet, uzyskało 23 pacjentów (64%), w tym 2 (6%) osiągnęło całkowitą, a 21 (58%) częściową odpowiedź. Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową (zakładającą, że ogólna odpowiedź dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w niniejszej populacji była mniejsza lub równa 30%).

Stabilizacja choroby miała miejsce u 4 pacjentów (11%) w ocenie badacza lub 3 pacjentów (8%) w ocenie niezależnego komitetu. Progresja choroby wystąpiła u 5 chorych (14%) w ocenie badacza lub 7 osób (19%) według niezależnego komitetu. Pozostałych pacjentów (to jest 4 lub 3 odpowiednio w ocenie badacza lub niezależnego komitetu) nie oceniono zgodnie z kryteriami RECIST.

W ocenie badacza mediana trwania odpowiedzi wyniosła 10,4 miesiąca [95% CI: 8,3; 17,9]. U 16 z 23 (70%) odpowiadających pacjentów wystąpiła progresja lub zgon. Według krzywej Kaplan-Meier 6-miesięczne trwanie odpowiedzi wyniosło 86% [95% CI: 62-95].

W czasie analizy 24 z 36 (67%) pacjentów miało progresję lub zgon, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca [95% CI: 7,0; 16,6], a 6-miesięczne PFS wyniosło 72% [95% CI: 53; 84].

W momencie ucięcia danych 17 pacjentów (47%) zmarło, mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wyniosła 24,6 miesiąca [95% CI: 12,3; nie osiągnięto]. 2-letnie przeżycie całkowite wyniosło 51% [95% CI: 33; 67]. 25 pacjentów przerwało oceniane leczenie:

- 9 (36%) przeszło na otrzymywanie co najmniej 1 kolejnej terapii,
- 1 (4%) utracono z obserwacji przed informacją o zapisie kolejnej terapii,
- 2 (8%) wycofało zgody, co uniemożliwiło gromadzenie dalszych danych,
- 3 (12%) pozostało w okresie obserwacji z kolejną terapią kontynuowaną po dacie odcięcia,
- 10 (40%) zmarło bez otrzymania jakiegokolwiek, kolejnej terapii.

Mediana czasu od przerwania ocenianego leczenia do rozpoczęcia kolejnej terapii wyniosła 43 dni [IQR: 13,5; 113,0].

Mediana trwania leczenia dabrafenibem wyniosła 9,0 miesiący [IQR: 3,1; 20,5], a trametynibem – 9,5 miesiąca [IQR: 3,2; 19,3]. Redukcje dawki dabrafenibu miały miejsce u 17 pacjentów (47%); 11 z nich (65%) wymagało jednej redukcji dawki, 3 (18%) – dwóch redukcji, a kolejnych 3 (18%) – trzech lub więcej redukcji dawki. Redukcje dawki trametynibu wystąpiły u 10 z 36 pacjentów (28%), w tym jedna redukcja miała miejsce u 4 z nich (40%), a dwie – u 6 z nich (60%).

Bezpieczeństwo

Wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w jakimkolwiek stopniu. Najczęstszymi zdarzeniami były (u >30% pacjentów): gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, suchość skóry i wymioty. 25 pacjentów (69%) miało zdarzenie niepożądane co najmniej 3-4. stopnia, najczęstszymi z nich były: gorączka (11%), wzrost aminotransferazy alaninowej (11%), nadciśnienie (11%) i wymioty (8%).

Ponadto w publikacji Planchard 2017 podano, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u więcej niż 2 pacjentów, w tym wzrost aminotransferazy alaninowej (14%), gorączka (11%), wzrost aminotransferazy asparaginianowej (8%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (8%).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego przerwania leczenia wystąpiły u 8 pacjentów (22%), do przerwania dawki lub jej opóźnienia u 27 (75%), a do redukcji dawki u 14 (39%). Jeden pacjent zmarł z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zatrzymanie akcji serca), który badacz uznał za niezwiązany z ocenianym leczeniem; przed śmiercią nie obserwowano radiologicznej progresji choroby. Jeden pacjent zmarł z powodu udaru rok po przerwaniu ocenianego leczenia (uznano, że zgon nie był związany z leczeniem). Pozostałych 15 zgonów związanych było z przedmiotową chorobą.

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

Produkty lecznicze Mekinist i Tafinlar zostały zarejestrowane m.in. w skojarzeniu ze sobą w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600. EMA w swoich raportach oceniających wskazała, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało wysokie działanie przeciwnowotworowe, które jest klinicznie istotne. Bezpieczeństwo i tolerancję niniejszego skojarzenia uznano za akceptowalne i łatwe w postępowaniu. Stosunek korzyści do ryzyka ocenianego leczenia skojarzonego uznano za korzystny u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600

Ograniczenia analizy

- W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań wysokiej jakości, randomizowanych, z grupą kontrolną, w których oceniano wnioskowaną terapię. Włączone do analizy badanie stanowi badanie otwarte, nierandomizowane, w którym liczebność pacjentów była niewielka, co ogranicza możliwość wiarygodnego uogólnienia wyników z badania na realną praktykę kliniczną.

Efektywność technologii alternatywnych

Dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako lek ukierunkowany na mutację BRAF V600E.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej produktami Mekinist + Tafinlar wyniesie: ██████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ██████████ PLN brutto).

Powyższy koszt jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (173 118,18 PLN brutto) oraz wyższy niż ten wyliczony na podstawie komunikatu DGL NFZ (90 139,80 PLN brutto).

Obliczenia dot. 3-miesięcznych kosztów leczenia skojarzonego ww. substancjami czynnymi, w oparciu o ceny zaczerpnięte z aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego dla przedmiotowej technologii lekowej, są wyższe w przypadku nieuwzględnienia RSS (██████████ PLN brutto) oraz niższe w przypadku uwzględnienia RSS (██████████ PLN brutto) w porównaniu do kosztów, wyliczonych na podstawie zlecenia MZ.

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję przyjęto, że minimalna liczba pacjentów, która przyjmowałaby przedmiotową terapię skojarzoną wynosi 10 osób, zaś maksymalna liczba pacjentów to 80 osób.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10-80 pacjentów przez rok wyniesie:

- ██████████ PLN brutto wg zlecenia MZ,
- 6, 9 - 55, 4mln PLN brutto wg obwieszczenia MZ
- 3, 6 - 28, 8mln PLN brutto wg komunikatu DGL.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące ich rzeczywistych cen (w tym ich RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 i 2019
- Sociedad Espanola de Oncologia (SEOM) 2019

W 4 z odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibu z trametynibem w ramach I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600. W polskich wytycznych również wskazuje się na omawianą terapię, jednak od II linii, (pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia)

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.04.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1948.2019.1.AK, PLD.46434.1950.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 135/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Mekinist (trametynib) i Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia oraz raportu nr OT.422.36.2019 „Mekinist (trametynib) w skojarzeniu z Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 14 maja 2019 r.