



## Rekomendacja nr 170/2014

z dnia 7 lipca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl; w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584
- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645

w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie wyników uzyskanych z [redacted] można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu.



Przedstawione analizy wskazują, że terapia dabrafenibem jest [redacted] od terapii wemurafenibem w ocenianym wskazaniu [redacted]

Finansowanie wnioskowanej technologii popiera również stanowisko polskiego eksperta klinicznego oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie dabrafenibu u chorych z czerniakiem ze stwierdzoną mutacją BRAF. Odnalezione dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafenibu we wnioskowanym wskazaniu.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib). Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował dla wyżej wymienionego produktu następujące ceny zbytu netto:

- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645 – [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]

### Problem zdrowotny

Czerniak skóry (łac. *melanoma malignum*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyńcówce oka. Większość tych nowotworów rozwija się w skórze, a około 10% ma umiejscowienie w innych narządach.

Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2013 rok, zachorowalność na czerniaka skóry szacuje się na 2900 przypadków (1500 wśród kobiet i 1400 wśród mężczyzn), zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,8/100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej. Doniesienia naukowe wskazują, że mutacja BRAF występuje z częstością 40-70%. Eksperci kliniczni wskazali, że liczba chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF V600 może wynosić 150-350 osób rocznie.

W leczeniu czerniaka skóry wyróżnia się 5 głównych obszarów leczniczych: RTH, leczenie skojarzone, CTH (dakarbazyna), immunoterapia (iplimumab, interferon alfa 2B), leczenie celowane (dabrafenib, wemurafenib).

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I - 97%, stopień II - 74%, stopień III - 47%, stopień IV < 10%.

Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4 stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna produktu leczniczego Tafinlar to dabrafenib, który jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600: BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF WT, CRAF WT.

Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych.

U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

Wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem jest stosowanie dabrafenibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

[Redacted content]

## Alternatywna technologia medyczna

Z opinii ekspertów klinicznych poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że u chorych z zaawansowanym czerniakiem w polskiej praktyce klinicznej stosuje się wemurafenib, dakarbazynę, a także ipilimumab i interferon alfa-2b.

Jako komparator dla dabrafenibu w populacji z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 w analizie wnioskodawcy wskazano wemurafenib, obecnie refundowany w omawianym wskazaniu. Wybór komparatora uznano za poprawny.

## Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo dabrafenibu (Tafinlar) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło:

- 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące skuteczność dabrafenibu (DAB) [REDACTED]
- 5 badań jednoramiennych [REDACTED] przedstawiających efektywność dabrafenibu w terapii czerniaka z mutacją genu BRAF.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Bezpieczeństwo stosowania

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) stosowania DAB na podstawie ChPL oraz włączonych badań jednoramiennych można wymienić: brodawczaka, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie. Do częstych działań niepożądanych (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.

W badaniu [redacted] działania niepożądane wystąpiły u 100 pacjentów (53%). Do najczęściej występujących należały: hiperkeratoza, zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy, zmęczenie, ból stawów, ból głowy.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDAKTURA]

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

**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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do zapisów programu lekowego



## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu, to jest wytyczne: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014), Rutkowski 2013, European Society for Medical Oncology (ESMO 2012), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EDF, EADO, EORTC 2012), The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP 2012).

Najnowsze wytyczne (z 2014 r.) wymieniają dabrafenib wśród trzech zalecanych schematów do zastosowania w leczeniu czerniaka. Obok terapii wemurafenibem podkreślają skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów BRAF u chorych ze stwierdzoną mutacją BRAF.

Jedynie rekomendacja Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011) nie wymienia dabrafenibu, jednak została opracowana przed jego dopuszczeniem do obrotu w 2013 roku (w ramach procedury centralnej EMA), co może powodować, że nie został wymieniony we wcześniejszych rekomendacjach.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że NICE opracowuje rekomendację: Melanoma (BRAF V600, unresectable, metastatic) - dabrafenib [ID605] – Dabrafenib for the treatment of BRAF V600 mutation positive, unresectable, advanced or metastatic melanoma, której publikacja jest przewidywana na grudzień 2014 roku.

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych, we wnioskowanym wskazaniu zidentyfikowano dwie rekomendacje, z czego australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2013) była pozytywna po obniżeniu ceny, zaś kanadyjska The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR 2013) była pozytywna z ograniczeniami i zalecała refundację pod warunkiem poprawienia wyników oceny kosztów-efektywności dabrafenibu.





### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.04.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20501-4/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leków: Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 216/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078584) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078591) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 218/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078607) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078645) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078584) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078591) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 218/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078607) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”

4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078645) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”
5. Raport nr AOTM-BP-4351-1/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591; w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF. Analiza weryfikacyjna.