



Rekomendacja nr 121/2012

z dnia 26 listopada 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.

Równocześnie **Prezes Agencji** podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (*ang. risk sharing schemes*).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.

Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.



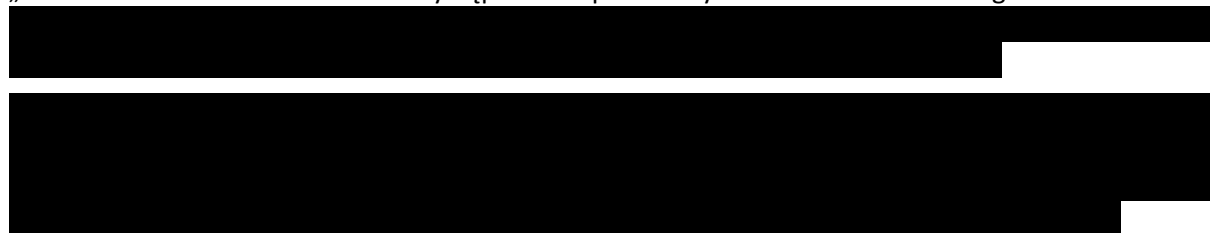
Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.

Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu.

Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku refundacyjnym wystąpił o objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib, WEM) we wskazaniu medycznym: czerniak złośliwy skóry (C 34), w ramach programu lekowego „leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C34) zatytułowanego „Wemurafenib”. Wnioskodawca wystąpił o bezpłatne wydawanie wnioskowanego leku w ramach



Problem zdrowotny

Czerniak skóry jest złośliwym heterogenicznym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych.

Czerniak skóry występuje w postaci guza o różnym zabarwieniu (od ciemnowiśniowego do czarnego lub jako postać pozbawiona barwnika), o nieregularnym kształcie z nierównymi brzegami, często z nierównomiernym rozkładem barwnika i niejednorodną grubością, a w zaawansowanym stadium z owrzodzeniem. Czerniak skóry tworzy przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Przerzuty występują w grupie regionalnych węzłów chłonnych, pozaregionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych (wątroba, płuca, mózg, kości).

Podstawą rozpoznania czerniaka jest histologiczne badanie całej zmiany barwnikowej wyciętej chirurgicznie. Biopsja wycinająca całą zmianę barwnikową jest rozstrzygającą metodą w postępowaniu diagnostycznym oraz jedyną opcją zalecaną przez patologów i onkologów zajmujących się czerniakami. Poza biopsją wycinającą, inne postępowanie nie zapewnia prawidłowego rozpoznania. Wykonanie tomografii komputerowej (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III.

Zdefiniowano wiele wydarzeń na poziomie molekularnym, towarzyszących transformacji prawidłowych melanocytów do komórek, tworzących znamiona łagodne lub do komórek czerniaka. Najczęściej wykrywane są mutacje w onkogenach BRAF (w około 60–80% przypadków czerniaka, głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF.

W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E następuje w egzonie 15. — jest to mutacja prowadząca do substytucji waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600. Jest to mutacja prowadząca do 10,7-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz.

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmianę pierwotną. W przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach chłonnych wykonuje się limfadenektomię. Leczenie chorych z przerzutami obecnie ma bardzo ograniczoną wartość.

W stadium uogólnienia stosuje się:

- chirurgię przy zmianach wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych
- radioterapię przy zmianach w ośrodkowym układzie nerwowym, tkankach miękkich i kościach
- chemioterapię w przypadku wystąpienia dolegliwości i/lub objawów. W tym stadium stosuje się dakarbazynę (DTIC) w monoterapii lub z cisplatyną/alkaloidami barwinka (np. winblastyna)/pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna), temozolomid (podobne wyniki w badaniach klinicznych jak dla DTIC), paklitaksel w monoterapii lub z karboplatiną, interleukinę-2 w monoterapii lub w połączeniu z interferonem α -2b.
- inne: przeciwciała monoklonalne - ipilimumab, inhibitory BRAF.

U części chorych na czerniaka z mutacją BRAF występuje pierwotna i wtórna oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Wykazano, że oporność na leczenie nie wynika z wtórnych mutacji BRAF, ale z ominięcia zablokowanego ogniwa szlaku. Zgodnie z doniesieniami, jedną z opcji pozwalających na ominięcie mechanizmów oporności może być łączenie np. inhibitorów BRAF z inhibitorami MEK.

W Polsce czerniak występuje względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi ok. 6/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni ok. 1100, kobiety ok. 1300), wykazuje jednak dużą dynamikę wzrostu liczby zachorowań (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982-2002). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi 51 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 3,3/100 000 u mężczyzn i 2,6/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach ok. 600 i 550 zgonom.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (wg Breslowa) i obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. Obecnie stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby mitoz w przypadku cienkich czerniaków o grubości do 1 mm.

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. W przypadku występowania przerzutów, najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu – lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami. Dodatkowym, istotnym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na rokowanie u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, jest naciekanie poza torebkę węzła chłonnego przez komórki czerniaka.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników

wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Wnioskowane wskazanie: monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600, jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Kryteria kwalifikacji do programu WEMURAFENIB muszą zostać spełnione łącznie:

- 1) rozpoznanie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry ;
- 2) potwierdzenie mutacji *BRAF V600* w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;
- 3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
- 4) wiek ≥ 18 lat;
- 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
- 7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;
- 8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 10) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie
- 11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie, wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;
- 12) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla wemurafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano dakarbazynę, w analizie ekonomicznej porównań dokonano również z ipilimumabem (IPI).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie [REDAKTOWANE] z randomizacją, porównujące wemurafenib (WEM) z dakarbazyną (DTIC). Zidentyfikowano ograniczenia dotyczące zmiany protokołu w trakcie przeprowadzania badania, badanie przeprowadzono bez zaślepienia próby, nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia, a wyniki badania zostały opublikowane przed zakończeniem badania, tj. w trakcie trwania obserwacji. Na podstawie uzyskanych wyników pierwszorzędowych punktów końcowych, podjęta została decyzja o możliwości przejścia pacjentów z grupy otrzymujących DTIC do grupy otrzymujących WEM. Badana populacja była jednorodna.

Dodatkowo w opracowaniu przedstawiono wyniki dwóch badań fazy I/II, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF wcześniej leczonych (II linia leczenia), a których celem było ustalenie maksymalnej dawki leku oraz ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WEM.

Ocena skuteczności przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC u pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia leczenia) powoduje:

-istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001),

-zwiększenie do 84% (95%CI: 78-89) prawdopodobieństwa przeżycia w grupie otrzymujących WEM w porównaniu do 64% (95%CI: 56-73) w grupie otrzymującej DTIC,
-wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) do 5,3 miesiąca, względem 1,6 miesiąca w grupie DTIC,
-istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, ocenianej według kryteriów RECIST OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; $p<0,001$); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80),
-skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi do 1,45 miesiąca w porównaniu do 2,7 miesiąca w grupie DTIC.
Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie otrzymujących WEM wyniósł 48,4% wobec 5,5% odsetka pacjentów w grupie otrzymujących DTIC.

Zastosowanie WEM w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wcześniej leczonych (II linia leczenia).

Należy zauważyć, że wykorzystano badania jednoramienne I i II fazy, o małej liczbie pacjentów, a więc badania o małej wiarygodności.

Przeprowadzone w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki WEM (I etap) i oceny skuteczności tej dawki (II etap), wieloośrodkowe badanie fazy 1, pacjentów wcześniej leczonych z potwierdzoną mutacją BRAF, otrzymujących w I etapie co najmniej 240 mg WEM dwa razy dziennie, wykazało sumaryczne zmniejszenie o co najmniej 30% największej średnicy każdej docelowej zmiany w stosunku do analogicznej sumy w momencie wyjściowym. Zalecana dawka do stosowania w badaniu fazy 2 wynosiła 960 mg dwa razy dziennie.

W II etapie badania spośród 32 pacjentów, którzy w nim uczestniczyli, 24 (75%) wykazało częściową, a 2 (6,25%) całkowitą odpowiedź. Oszacowana mediana czasu bez progresji choroby wyniosła ponad 7 miesięcy.

Informacje o max dawce zostały wykorzystane w II etapie (j.w.) i w badaniu II fazy BRIM-2 do przeprowadzenia wieloośrodkowego badania populacji chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 53% (95% CI: 44-62%; 6% z pełną oraz 47% chorych z częściową odpowiedzią). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 5,6-8,6), zaś mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI: 5,6-8,1). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,9 miesięcy (95% CI: 11,6-18,3).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych po zastosowaniu WEM należały: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano również przypadki raka kolczystokomórkowego skóry.

Analizę bezpieczeństwa przedstawioną przez podmiot oparto na wynikach jednego badania porównującego.

Zgodnie z wynikami badania BRIM-3, ocena bezpieczeństwa wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia: nowotworu kolczystokomórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia, rogowiaka kolczystokomórkowego o 2. i 3. stopniu nasilenia, bólu stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, wysypki o 2. i 3. stopniu nasilenia, świądu o 2. i stopniu nasilenia, nadmiernego rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia, biegunki o 2. stopniu nasilenia, łysienia o 2. stopniu nasilenia.

WEM w porównaniu do DTIC istotnie statystycznie rzadziej powoduje wystąpienie neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz w porównywalnej częstości wywołuje takie zdarzenia niepożądane jak: mdłości, wymioty, oraz męczliwość (wszystko w 2. i 3. stopniu).

W badaniach II fazy obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uzgodniony program lekowy obejmuje populację pacjentów zarówno w I jak i II linii leczenia czerniaka. Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny, do którego włączono badanie BRIM-3 dotyczące pacjentów uprzednio nie leczonych z powodu czerniaka (dopuszczano pomocniczą immunoterapię). Dane dotyczące zastosowania WEM w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z badań o małej wiarygodności z jednoramiennych badań I i II fazy o małej liczbie pacjentów, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W części dotyczącej schematu dawkowania leku w programie należy poprawić liczbę tabletek przyjmowanych przez pacjenta w trakcie 28 dniowej terapii. Powinno być 224 tabletki a nie 112 (8 tabl. dziennie przez 28 dni daje 224 tabletki)

W kryteriach wyłączenia należy zmienić zapis odnoszący się do stanu pacjenta na „obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG”.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów-konsekwencji, kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności stosowania wemurafenibu (WEM) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach stosowania w I i II linii leczenia.

- analizę kosztów-użyteczności, w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (koszt uzyskania 1 QALYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR);
- analizę kosztów-efektywności, w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia (koszt uzyskania 1 LYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICER);

Wyniki analizy zaprezentowano w dwóch wariantach: uwzględniającym instrument podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia tego instrumentu.

Dla porównania WEM z DTIC przyjęto horyzont czasowy równy 30 lat, a w przypadku porównania WEM z IPI uwzględniono czas leczenia określony jako „kilka miesięcy”, dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej: NFZ+pacjent.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

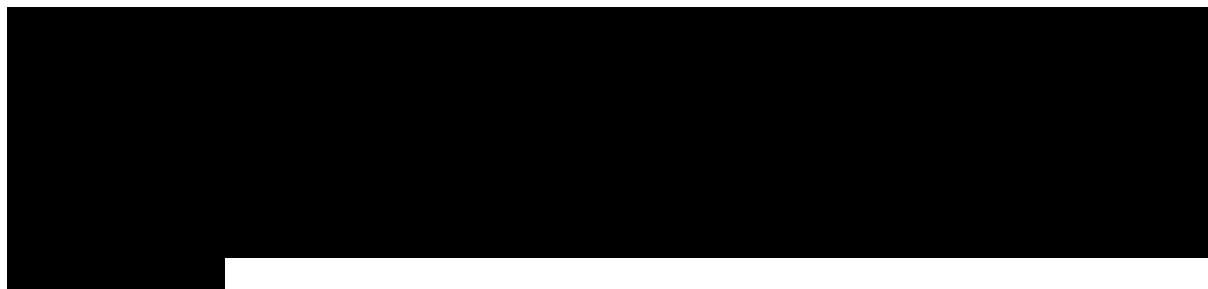
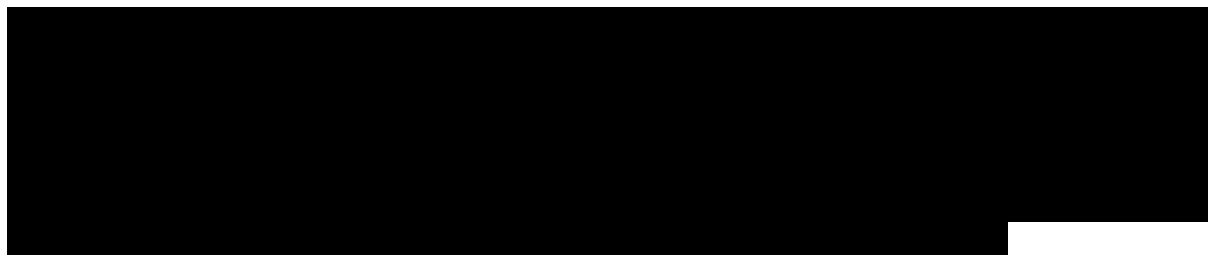
Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Z analizy otrzymanych od wnioskodawcy materiałów wynika, że analiza kliniczna wnioskodawcy oparta jest głównie o jedno randomizowane badanie kliniczne, które dowodzi wyższości wnioskowanego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu w I linii leczenia. Odnośnie II linii leczenia brak jest wystarczającej wiarygodności dowodów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w I i II linii leczenia.

docelową przyjęto chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka, w stanie zgodnym z kryteriami kwalifikacji do programu (m.in. w stanie ECOG 0 lub 1) z mutacją BRAF V600, której wielkość oszacowano z wykorzystaniem danych epidemiologicznych i opinii ekspertów na poziomie 129 osób (zakres: 68-248) w pierwszym roku finansowania terapii oraz 201 osób (zakres: 117-345) w drugim roku finansowania wnioskowanej terapii. Analizę prowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne (koszty leku, koszty podania i koszty testu diagnostycznego na wykrycie mutacji BRAF V600). Ponieważ brak jest możliwości wiarygodnego porównania wemurafenibu i ipilimumabu pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, pominięto koszty leczenia działań niepożądanych. Koszty leków, podania i kwalifikacji przyjęto zgodnie z wartościami opisanymi w analizie ekonomicznej. Dodatkowo dla cen wemurafenibu i ipilimumabu uwzględniono zmiany marż hurtowych w kolejnych latach.



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Według The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) wemurafenib to terapia preferowana w leczeniu choroby zaawansowanej lub z przerzutami u pacjentów z mutacją BRAF. Zaleca się regularne oceny dermatologiczne.

National Cancer Institute (NCI, 2012) rekomenduje stosowanie wemurafenibu u pacjentów z chorobą nieoperacyjną bądź z przerzutami, z mutacją BRAF. Nie zaleca stosowania go u pacjentów z BRAF typu dzikiego.

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EDF, EADO, EORTC 2012) wskazują wemurafenib do stosowania w leczeniu choroby w stadium przerzutowym, z mutacją BRAF.

Alberta Health Service (AHS 2012, Kanada) rekomenduje wemurafenib w I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF, niekwalifikujących się do leczenia ipilimumabem z chorobą objawową.

European Society of Medical Oncology (ESMO 2012) rekomenduje wemurafenib do stosowania w I i II linii leczenia choroby z przerzutami, objawowej, z mutacją BRAF.

Prescrire 2012 uważa, że w praktyce, stosowanie wemurafenibu nie w każdym przypadku może być uzasadnione, gdy pacjenci nie uczestniczą w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych.

The Royal Australian College Of General Practitioners (RACGP, 2012) rekomenduje wemurafenib w leczeniu stadium przerzutowego choroby.

Rekomendacje refundacyjne

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012) rekomenduje stosowanie wemurafenibu, jako opcję leczenia pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 , pod warunkiem uzyskania ceny wynikającej z ustalonych instrumentów dzielenia ryzyka. NICE uzasadnia decyzję tym, że wemurafenib jest nową, wysoce skuteczną terapią w obszarze niezaspokojonej potrzeby medycznej, ma nowatorski mechanizm działania, jest terapią celowaną, jest podawany doustnie, wydłuża przeżycie a także spełnia kryteria terapii „kresu życia”. Połączona wartość tych czynników sprawia iż leczenie wemurafenibem można uznać za wykorzystanie dostępnych środków w sposób efektywny kosztowo.

National Center of Pharmacoeconomics (NCPE 2012) nie rekomenduje finansowania wemurafenibu. NCPE stoi na stanowisku, że wemurafenib (Zelboraf) nie jest kosztowo efektywny w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (w porównaniu z dakarbazyną).

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2012) nie rekomenduje finansowania wemurafenibu uzasadniając, że przedstawiona analiza ekonomiczna była zbyt niepewna a uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie było wystarczające.

Haute Autorité Santé (HAS), Francja, 2009 pozytywnie rekomenduje finansowanie wemurafenibu. HAS zwraca uwagę na charakter leku (terapia celowana) i zwiększone ryzyko nowotworów skóry, stąd korzyść kliniczna jest umiarkowana. Wemurafenib wpływa na poprawę czasu przeżycia całkowitego i bez progresji (w porównaniu z dakarbazyną).



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 sierpnia 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-350/LP/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 we wskazaniu wynikającym z załączonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, 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 131/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Zelboraf (wemurafenib) (EAN 5909990935581) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C 43).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Zelboraf (wemurafenib) (EAN 5909990935581) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C 43).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: [REDACTED]/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Zelboraf (wemurafenib) 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581, w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C 43).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.