



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)

*Rada uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, [REDACTED] pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.*

**Uzasadnienie**

*Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych z zaawansowanym lub rozsiałym czerniakiem, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią lekową powoduje, że wyliczenia wskaźników QALY mogą być obarczone dużym błędem. Dlatego też warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib), we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego bezpłatnie, w ramach zaproponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego oraz [REDACTED], produktu Zelboraf (wemurafenib), tabl. powł., 240 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990935581.

**Problem zdrowotny**

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Zdefiniowano wiele wydarzeń na poziomie molekularnym towarzyszących transformacji prawidłowych melanocytów do komórek tworzących znamiona łagodne lub do komórek czerniaka. Najczęściej wykrywane są mutacje w BRAF (około 60–80% przypadków czerniaka głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). 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. 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 gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), czas przeżycia chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

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

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Zelboraf (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE15), zawiera substancję czynną wemurafenib, drobnocząsteczkowy, stosowany doustnie inhibitor 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 dotyczy monoterapii dorosłych, chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600. Jest to zarazem jedyne zarejestrowane wskazanie dla wemurafenibu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wnioskodawca, powołując się na zarejestrowane wskazanie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka, charakterystykę populacji docelowej (stopień zaawansowania choroby, występowanie mutacji BRAF), dostępność dowodów naukowych umożliwiających wykonanie oceny, jako komparator wskazał dakarbazynę (DTIC).

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) i z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym, do którego włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie porównujące head-to-head skuteczność i bezpieczeństwo WEM (wemurafenib) i DTIC (BRIM-3, Chapman 2011) u pacjentów wcześniej nie leczonych (I linia leczenia). W analizie efektywności klinicznej przedstawiono również wyniki badań klinicznych I i II fazy, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF wcześniej leczonych (II linia leczenia).

Ocena skuteczności przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC powoduje: istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego: 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 z 64% (95%CI: 56-73) w grupie otrzymującej DTIC (i.s.), istotne statystyczne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do 5,3 miesiąca, względem 1,6 miesiąca w grupie DTIC, istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby HR=0,26 (95%CI: 0,20-0,33; p<0,001), istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów RECIST: OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80), istotne statystyczne skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi do 1,45 miesiąca w porównaniu do 2,7 miesiąca w grupie DTIC.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z wynikami badania BRIM-3 ocena bezpieczeństwa wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC istotnie statystycznie częściej prowadzi do nowotworu kolczystokomórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia, rogowiaka kolczystokomórkowego o 3. stopniu nasilenia oraz nadmiernego rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia, istotnie statystycznie częściej powoduje ból stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, wysypkę o 2. i 3. stopniu nasilenia, świąd o 2. stopniu nasilenia, biegunki o 2. stopniu nasilenia, łysienie o 2. stopniu nasilenia, istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz wiąże się z porównywalną częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: mdłości (2. i 3. stopień), wymioty (2. i 3. stopień) oraz męczliwość (2. i 3. stopień).

Zgodnie z ChPL do bardzo częstych (>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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena kosztów konsekwencji, kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności stosowania wemurafenibu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600

[Redacted]

[Redacted] Wnioskodawca

[Redacted] przedstawił analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności

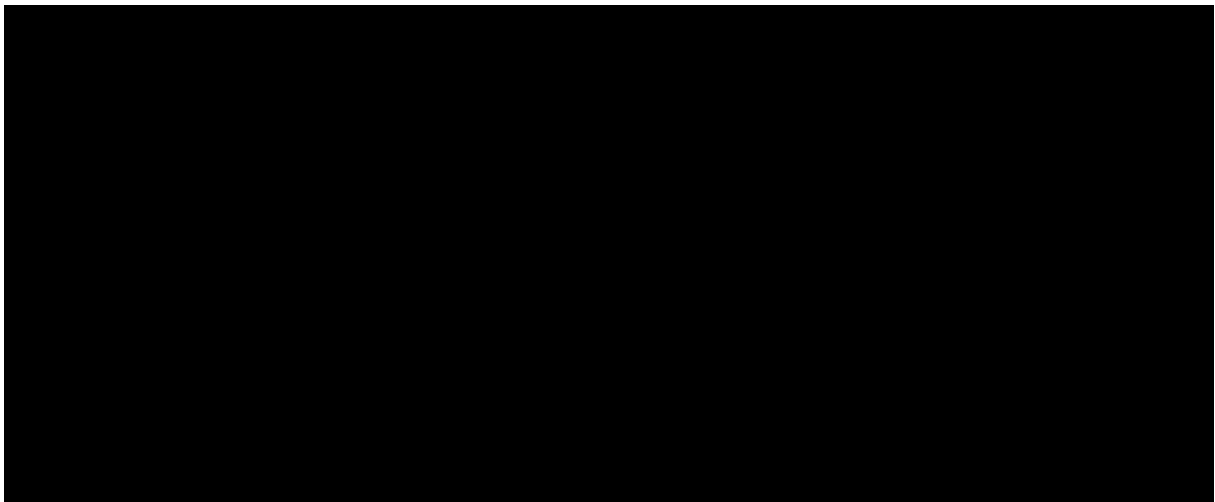
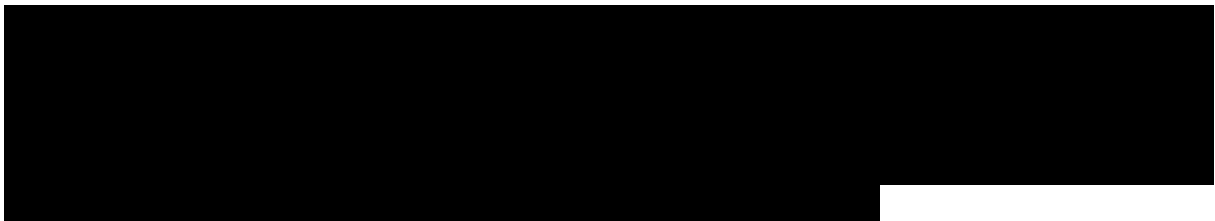
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



**Wpływ na budżet płatnika publicznego**





### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania WEM w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje kliniczne, 2 pozytywne z ograniczeniami. Dwie rekomendacje wskazują na zastosowanie WEM w I linii leczenia.

Trzy z odnalezionych rekomendacji finansowych odnosiły się do zastosowania WEM w I linii leczenia, natomiast jedna obejmowała obie linie. Dwie rekomendacje (SMC 2012, NCPE 2012) były negatywne i wskazywały na nieefektywność kosztową WEM, jedna (NICE 2012) była pozytywna pod warunkiem obowiązywania zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS. Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania obu liniach leczenia.



Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]

[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4351-17/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Zelboraf (wemurafenib) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C 43)”, 15 listopada 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 26.11.2012 r.