



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku
Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib)
we wskazaniu:**

Leczenie czerniaka skojarzoną terapią
dabrafenibem i trametynibem

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.19.2016

Data ukończenia: 08.07.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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 2014, poz. 782 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 Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CTC	Common Toxicity Criteria
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EADO	European Association of Dermato Oncology
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (Health-Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NR	wartość nieosiągnięta (not reached)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie bez progresji (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Stabilna choroba (stable disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala oceny stanu zdrowia (visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	65
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	65
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	65
12.	Kluczowe informacje i wnioski	66
13.	Źródła.....	69
14.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.05.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA. 4600.137.2016.PB.4

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645
Mekinist (trametytib), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813
Mekinist (trametytib), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem







Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 – 
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 – 
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 – 
Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 – 
Mekinist (trametytib), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 – 
Mekinist (trametytib), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 – 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wnioskodawca:
Novartis Poland Sp z o.o.
Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.05.2016, znak PLA. 4600.137.2016.PB.4 (data wpływu do AOTMiT 05.05.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584
- Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591
- Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607
- Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645
- Mekinist (trametynib), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813
- Mekinist (trametynib), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.06.2016, znak OT.4351.19.2016.NH-MPa.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.07.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.0(3).2016.MR z dnia 1.07.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015
- Analiza ekonomiczna dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2016; zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia nr PLR.4600.9(2).2016.MR

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Tafinlar

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645
Kod ATC	L01XE23 - Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
Substancja czynna	dabrafenib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem
Dawkowanie	150 mg dwa razy na dobę
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600

Źródło: ChPL Tafinlar [data dostępu: 13.06.2016/data aktualizacji: 20.11.2015]

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Mekinist

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mekinist (trametytib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 Mekinist (trametytib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851
Kod ATC	L01XE25 - Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
Substancja czynna	trametytib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen b i trametytibem
Dawkowanie	2 mg raz na dobę
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trametytib 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. Trametytib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametytib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Źródło: ChPL Mekinist [data dostępu: 13.06.2016/data aktualizacji: 21.04.2016]

Mekinist (trametytib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 oraz Mekinist (trametytib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 zarejestrowane są również w opakowaniach po 7 tabletek.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Tafinlar

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 sierpnia 2013, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd*

*podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Tafinlar [data dostępu: 13.06.2016/data aktualizacji: 20.11.2015]

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Mekinist

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 czerwca 2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Tramety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii tramety nibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd*

*Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Mekinist [data dostępu: 13.06.2016/data aktualizacji: 21.04.2016]

23 lipca 2015 została wydana pozytywna decyzja dotycząca rozszerzenia wskazań dla tramety nibu o zastosowanie go w terapii skojarzonej z dabrafenibem [EMA CHMP 2015, data dostępu: 17.06.2016].

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona dabrafenibem i tramety nibem (Tafinlar i Mekinist) nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Poniżej przedstawiono rekomendacje dla monoterapii dabrafenibem (Tafinlar) oraz wemurafenibem (Zelboraf), które obecnie stosowane są w Polsce w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych.

Wemurafenib uzyskał rekomendację pozytywną do objęcia refundacją pod warunkiem obniżenia ceny. Dabrafenib został uznany za terapię tańszą i generującą oszczędności dla systemu, dlatego również uzyskał pozytywną rekomendację. Jednocześnie nie wykazano przewagi efektywności klinicznej dabrafenibu nad wemurafenibem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące alternatywnych technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014, 217/2014, 218/2014, 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W ramach analizy efektywności klinicznej, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu wobec wemurafenbu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, dakarbazyne. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wpływie na przeżycie całkowite (OS) pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR).</p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafen b a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenbu i wemurafenibu w terapii chorych na czerniaka skóry, z mutacją BRAF, stąd analizę ekonomiczną dla porównania dabrafenbu i wemurafenibu ograniczono do analizy minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. We wszystkich wariantach analizy podstawowej zastosowanie dabrafenibu w miejsce wemurafenbu generuje oszczędności (zarówno bez zastosowania RSS, jak i po uwzględnieniu RSS).</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja dabrafenibu będzie skutkowała redukcją wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ponadto odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii (PBAC 2013) i z Kanady (pCODR 2013).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p>	<p>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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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 porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenbu i wemurafenibu. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem we wpływie na: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR). Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują, że terapia dabrafenibem jest tańsza od terapii wemurafenibem w ocenianym wskazaniu i generuje oszczędności dla systemu (zarówno bez instrumentu podziału ryzyka, jak i po jego uwzględnieniu).</p> <p>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. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafenibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012, z dnia 26 listopada 2012 r.</p>	<p>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, w odrębnej grupie limitowej 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.</p> <p>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 (<i>ang. risk sharing schemes</i>).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafen b) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafen bu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafen bu 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.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p> <p>Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczając publikacje dotyczące ipilimumabu.</p> <p>Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania – Tafinlar (dabrafenib).

Proponowana cena zbytu netto	Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 – [redacted] Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 – [redacted] Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 – [redacted] Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1136.0, Inh bitory kinaz białkowych - dabrafenib

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

Tabela 7. Wnioskowany sposób finansowania – Mekinist (trametytib)

Proponowana cena zbytu netto	Mekinist (trametytib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 – [Redacted] Mekinist (trametytib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 – [Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 8. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIc) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka; 2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST; 4) wiek \geq 18 lat; 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez \geq 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej; 7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG $<$ 500 ms; 8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dabrafenib i trametytib, a w szczególności: - liczba białych krwinek \geq 2000/ μ l; - liczba granulocytów obojętnochłonnych \geq 1500/ μ l; - liczba płytek \geq 100 x 10 ³ / μ l; - stężenie hemoglobiny \geq 9 g/dl (możliwe przetoczenie KKCz); - stężenie kreatyniny $<$ 1,5 x GGN (górną granicą normy); - aktywność AST/ALT $<$ 2,5 x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $<$ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby - stężenie bilirubiny $<$ 1,5 x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); 9) brak przeciwwskazań do stosowania leków określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenib i trametytib; 10) brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie; 11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii; 12) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry; 13) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia
Kryteria wyłączenia z programu	1) kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby ; 2) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 4) nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze; 5) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta; 7) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie
Schemat dawkowania leku w programie	1. Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (równowartość dawki dobowej wynoszącej 300 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach - wieczorem. 2. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 120 kapsułek. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP1A2 lub CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki. Postępowanie w przypadku objawowych reakcji niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki dabrafenibu, czasowego przerwania leczenia lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmieniać dawkowania na dawkę mniejszą niż 50 mg dwa razy na dobę. 3. Zalecana dawka trametytynu wynosi 2 mg (1 tabletki a 2mg albo 4 tabletki a 0,5mg)) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki trametytynu można ją przyjąć, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin. 4. Łączne podawanie dabrafenibu i trametytynu wymaga dawkowania zgodnego z Charakterystykami Produktów Leczniczych dabrafenib i trametytib. 5. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenib i trametytib.

Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej 5) oznaczenia stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu); 11) elektrokardiogram (EKG); 12) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; 13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy; 15) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; 16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 17) ocena przedmiotowa całej skóry; 18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych; 19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). 20) Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 8-10 tygodni; 2) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-10 tygodni; 3) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 4) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametytibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna); 5) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametytibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawek u wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczyć stężenie we krwi elektrolitów (sód, potas, wapń, magnez). Dalsze monitorowanie jest zalecane w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co miesiąc w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie, co 3 miesiące lub częściej, odpowiednio do wskazań klinicznych.; 6) badania morfologii i biochemii krwi (morfologia z rozmazem, stężenie we krwi glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, amylazy, fosfatazy zasadowej, kreatyniny, mocznika, bilirubiny, AST, ALT) co 8-10 tygodni; 7) pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek; 8) badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań; 9) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 8-10 tygodni).
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

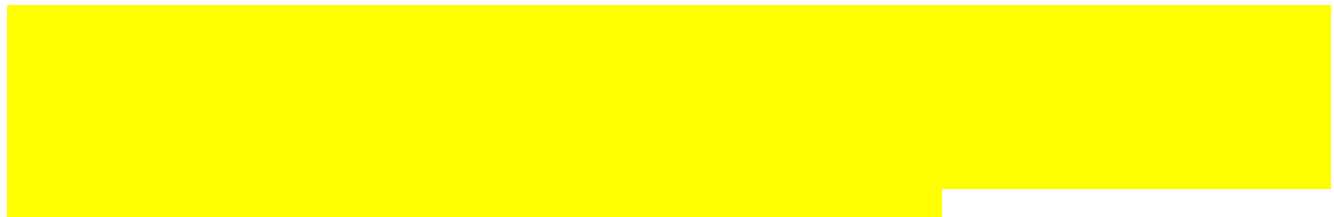
Wniosek o objęcie refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem oraz uzgodniony program lekowy „*leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem*” nie ograniczają zastosowania terapii do określonej linii leczenia czerniaka, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Jednocześnie w analizach załączonych do wniosku przedstawiono porównania wyłącznie do leków stosowanych w I linii leczenia (monoterapia dabrafenibem lub wemurafenibem).

Na etapie uzgadniania programu lekowego dodano do badań wykonywanych przed włączeniem do programu „badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka”. Dodane badanie nie wpływa na

zmianę zakresu załączonych analiz. W trakcie konsultacji programu z NFZ zwrócono uwagę, że monitorowanie oceny stanu skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych w okresie do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia nie może być rozliczane w ramach tego programu.

Szczegółowe omówienie uwag dotyczących proponowanego programu lekowego znajduje się w rozdziale 8.

W świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r., poz. 345]. Zgodnie z informacjami zawartymi w BIA wnioskodawcy dabrafenib ma być finansowany w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej (1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib) z rozszerzonym wskazaniem o możliwość stosowania tego leku w ramach terapii skojarzonej. Trametytib ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej: *z uwagi na jego wskazanie (do stosowania w terapii skojarzonej), inny mechanizm działania (niż dabrafenib i wemurafenib) oraz inną skuteczność w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem*. Biorąc pod uwagę powyższe, utworzenie nowej grupy limitowej w opinii analityków Agencji jest zasadne.





3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstsze mutacje w BRAF wykrywane są 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 oznacza substytucję waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 w egzonie 15. 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.

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów odporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

Źródło: Rutkowski 2015

Klasyfikacja

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry z 2010 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*). Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli.

Źródło: Rutkowski 2015

Tabela 10. Kliniczna diagnostyka różnicowa wczesnego i miejscowo zaawansowanego czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/ melanocytarne łagodne, znamię łączące, znamię złożone • Znamiona atypowe • Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) • Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>) • Znamię Spitz • Pozaustkowa postać choroby Pageta • Tatuaż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>seborrheic keratosis</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwni kowy (BCC)

- Naczyniak (*haemangioma*)
- Wynaczynienie żyłne
- Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (*pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma*)
- Barwn kowy torbielak potowy
- Mięsak Kaposiego
- Kłębczak
- Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe
- Grzybica paznokci
- Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

Źródło: AWA dla leku Keytruda (pembrolizumab)nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015

III i IV stopień zaawansowania klinicznego czerniaka

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszej AWA opisano te, które dotyczą wnioskowanego wskazania:

III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

IV stopień - przerzuty w narządach odległych

Najważniejszymi czynnikiem rokowniczymi u chorych z poza regionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Źródło: PTOK 2014

Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie.

Źródło: Rutkowski 2015

Rokowanie

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji BRAF a grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow¹. 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.

Źródła: Rutkowski 2015, Szczeklik 2014, AWA dla leku Opdivo (nivolumab) nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015, AWA dla leku Zelboraf (wemurafenib) nr: AOTM-OT-4351-17/2012)].

¹ Stopień i głębokość naciekania: I ≤0,75 mm; II 0,76-1,5 mm; III 1,51-3,99 mm; IV ≥4,0 mm

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 11. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej						
NFZ	L. pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (wraz z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną:	2012	2013	2014	2015	2016*
	iplimumab w ramach programu lekowego	-	-	91**	263	92
	dabrafenib w ramach programu lekowego	-	-	-	22***	76
	wemurafenib w ramach programu lekowego	-	190****	409	421	201
	dakarbazyna	1019	750	654	626	bd
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz KW w dziedzinie onkologii klinicznej	Ok. 200 na rok w I-szej linii leczenia zgodnie ze wskazaniami proponowanego programu lekowego – na podstawie własnych danych szacunkowych jak również analizie wskaźników epidemiologicznych Rejestru Nowotworów Ok. 400 na rok bez mutacji BRAF w I i II linii leczenia w chorobie zaawansowanej					

*dane otrzymane 29.06.2016 (zgodnie z informacją NFZ dane wygenerowane zostały w dniach 20-26.06.2016, zawierają dane do marca 2016r.).

**program realizowany od czerwca 2014 r.

***program realizowany od października 2015 r.

****program realizowany od maja 2013 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.guideline.gov
- <http://kce.fgov.be>
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (*National Cancer Institute*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), EDF (*the European Dermatology Forum*), EADO (*the European Association of Dermato-Oncology*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i EORTC (*the European Organization of Research and Treatment of Cancer*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 czerwca 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rutkowski 2015a	W leczeniu systemowym — przede wszystkim pierwszej linii — u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF — wemurafenib lub dabrafenib (preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz — niezależnie od statusu mutacji BRAF — immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4). Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem) przynosi lepsze efekty niż

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>monoterapia bez zwiększenia toksyczności.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami.</p> <p>Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p>
PTOK 2014 (Polska)	<p>Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Specyficzny mechanizm odpowiedzi na ipilimumab powoduje, iż korzyści z jego zastosowania pacjenci odnoszą dopiero po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ogranicza to zastosowanie ipilimumabu do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności, powolnym przebiegu choroby oraz przy braku chorób autoimmunologicznych.</p> <p>W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib). W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametytibem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab.</p> <p>Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Polskie wytyczne wskazują na niską skuteczność stosowania IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z IFNα, jak również niską skuteczność immunochemioterapii.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCI 2016 (USA)	<p>Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i> (ostatnia aktualizacja kwiecień 2016) dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia zmiany chorobowej - Talimogene laherparepvec (T-VEC) • immunoterapia (niwolumab, ipilimumab oraz pembrolizumab), wysokie dawki interleukiny IL-2 • skojarzona immunoterapia: ipilimumab i niwolumab • inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib – inhibitory BRAF, trametytib, cobimetinib – inhibitory MEK, inhibitory c-KIT, • terapia skojarzona: dabrafenib i trametytib, wemurafenib i cobimetinib • chemioterapia, <p>lokalna terapia paliatywna.</p>
NCCN 2016 (USA)	<p>Wytyczne NCCN z 2016 roku zalecają u pacjentów z przerzutowym lub niesyzyjnym stadium czerniaka:</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapia przeciwciałami anty PD-1: pembrolizumab, niwolumab ○ terapia skojarzona: niwolumab i ipilimumab • terapia celowana (w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF): <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowana terapia skojarzona: dabrafenib i trametytib lub wemurafenib i cobimetinib ○ monoterapia: wemurafenib lub dabrafenib • udział w badaniach klinicznych <p>II i kolejne linie leczenia*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia przeciwciałami anty PD-1: pembrolizumab, niwolumab • terapia skojarzona: niwolumab i ipilimumab • terapia celowana (w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF): preferowana terapia skojarzona: dabrafenib i trametytib lub wemurafenib i cobimetinib • monoterapia: wemurafenib lub dabrafenib • wysokie dawki IL-2 • biochemioterapia • leki cytotoksyczne • imatinib (w przypadku mutacji KIT) • udział w badaniach klinicznych • w przypadku progresji – opieka paliatywna <p>*leczenie stosowane w II i kolejnych grupach odmienne niż w poprzednich liniach.</p>
ESMO 2015 (Europa)	<p>Podstawą leczenia pacjentów z czerniakiem z przerzutami (stadium IV) jest immunoterapia i inhibitory kinazowe. Rekomenduje się stosowanie:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitorów sygnałów CTLA-4 – ipilimumab, • przeciwciał anty-PD-1 – niwolumab, pembrolizumab, • selektywne inhibitory BRAF – wemurafenib, encorafenib, dabrafenib (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami MEK: binimetynib, cobimetynib, trametytib). <p>Zaleca się wykonania badania w kierunku identyfikacji mutacji BRAF, w celu dobrania ewentualnej terapii celowanej.</p> <p>Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia są wciąż konsultowane, jednakże uzasadnionym podejściem jest stosowanie terapii anty-PD1, a dla pacjentów z mutacją BRAF – kombinacji inhibitorów BRAF i MEK.</p>
NICE 2015* (Wielka Brytania)	W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (z przerzutami, nieoperacyjnym) ze stwierdzoną mutacją BRAF, rekomendowanym sposobem leczenia jest terapia wemurafenibem oraz dabrafenibem. NICE rekomenduje również stosowanie ipilimumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dakarbazyna może być stosowana w przypadku braku możliwości otrzymywania terapii celowanej lub immunoterapii.
EDF, EADO i EORTC 2012 (Europa)	<p>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 zalecane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wemurafenibu (inhibitor BRAF), • dabrafenibu (inhibitor BRAF), • trametytynu (inhibitor MEK), • leczenie skojarzone dabrafenib + trametytib. <p>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT zalecane jest zastosowanie imatinibu, który znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych we wskazaniu czerniak. U pacjentów, u których choroba jest stabilna lub występuje wczesna faza progresji zalecany jest ipilimumab. Przeciwciała anty-PD-L1 i anty-PD-L2 będące obecnie przedmiotem badań wykazują obiecujące wyniki. W sytuacji, gdy niemożliwe jest stosowanie powyższych terapii rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii, w której standardem jest dakarbazyna. Wytyczne zwracają uwagę na małą skuteczność oraz duży poziom toksyczności polichemioterapii.</p> <p>W dokumencie zawarta jest następująca informacja: „Expiry date: 09/2015”</p>

*Rekomendację dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem wydano w czerwcu 2016 roku. Została ona opisana w rozdziale 9.

W polskich wytycznych praktyki klinicznej terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem jest rekomendowana w leczeniu III i IV stadium czerniaka z mutacją BRAF, jako bardziej skuteczna niż monoterapia inhibitorami BRAF. Wśród pięciu wyszukanych zagranicznych rekomendacji cztery wskazują na stosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK. Rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem zarówno w I jak i II linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF.

Najnowsze amerykańskie wytyczne z 2016 roku (NCI oraz NCCN) rekomendują jako jeden ze sposobów leczenia III i IV stopnia czerniaka immunoterapię skojarzoną ipilimumabem i niwolumabem (przy czym w wytycznych NCCN terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK jest preferowana w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF), do której europejskie (w tym polskie) wytyczne jeszcze się nie odnoszą.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	U chorych z zaawansowanym czerniakiem w pierwszej linii leczenia z mutacją BRAF – monoterapia dabrafenibem lub wemurafenibem w ramach programów lekowych
Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	80% prawdopodobieństwa zastąpienia obecnych programów lekowych – monoterapii wemurafenibem i dabrafenibem

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dziedzinie onkologii klinicznej
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie cytostatykiem dakarbazyną – jednak jest to lek o najniższej skuteczności, z odpowiedzią na leczenie rzędu 10-15%
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>Program lekowy: „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem” oraz „Leczenie czerniaka złośliwego skóry” (wemurafenib).</p> <p>Identyfikacja zmian genetycznych, jak również zrozumienie podstawowych mechanizmów prowadzących do progresji czerniaka stwarza nowe możliwości rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie. Wemurafenib i dabrafenib są silnymi selektywnymi inhibitorami kinezy BRAFV600. W grupie leczonych wemurafenibem uzyskano szybką odpowiedź obiektywną u 48% chorych, mediana czasu do progresji PFS wyniosła 5,3 miesiące. W grupie leczonych dabrafenibem odpowiedź obiektywną uzyskano u 53% badanych, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,6 miesięcy. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,1 miesiące.</p> <p>Źródła:</p> <p>Onkologii Klinicznej Tom II pod redakcją Macieja Krzakowskiego 2015, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno Terapeutycznego W Nowotworach Złośliwych – 2013 pod redakcją Macieja Krzakowskiego.</p> <p>Postępy w terapii czerniaków skóry (2015) - Nowotwory Journal of Oncology –Prof. P.Rutkowski Biomed Res int.2015;2015:851387 „ Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma :A Review on Targeted Therapy and immunotherapy”- A.Niezgoda,P.Niezgoda</p>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>Program lekowy: „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem, oraz „Leczenie czerniaka złośliwego skóry” (wemurafenib).</p> <p>Terapie immunologiczne anty PD-1: pembrolizumab i niwolumab</p> <p>Źródła:</p> <p>Onkologii Klinicznej Tom II pod redakcją Macieja Krzakowskiego 2015, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego W Nowotworach Złośliwych – 2013 pod redakcją Macieja Krakowskiego. NCCN 2015</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.68) obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ipilimumab,
- niwolumab (od 1.07.2016),
- pembrolizumab (od 1.07.2016),
- wemurafenib,
- dabrafenib,
- chemioterapia.

Pięć pierwszych substancji dostępnych jest w Polsce w ramach programów lekowych, które skierowane są do pacjentów z czerniakiem skóry (wemurafenib, dabrafenib) lub z czerniakiem skóry oraz błon śluzowych (ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab). Ponadto zgodnie z zapisami powyższych programów lekowych dabrafenibem oraz wemurafenibem mogą być leczeni jedynie ci chorzy, u których potwierdzono mutację BRAF V600. W ramach chemioterapii we wskazaniu czerniak refundowanych jest szereg substancji aktywnych. Spośród nich, zgodnie z danymi NFZ oraz opiniami polskich ekspertów, najczęściej stosowana jest dakarbazyna. Zgodnie z Ustawą o refundacji wszystkie ww. produkty lecznicze dostępne są dla pacjenta z poziomem odpłatności: bezpłatny. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. cen leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 14. Podstawowe produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Dabrafenib							
Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,43	bezpłatne	0
Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71		
Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607	7 694,90	8 079,65	8 079,65		
Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07		
Wemurafenib							
Zelboraf, tabl. powl., 240 mg	56 tabl. powl.	5909990935581	8 964,00	9 412,20	9 412,20	bezpłatne	0
Ipilimumab							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatne	0
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41		
Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4 ml	5909991220501	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatne	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909991220518	6 388,86	6 708,30	6 708,30		
Pembrolizumab							
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5901549325003	8 047,39	8 449,76	8 449,76	bezpłatne	0
Dakarbazylna							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. 100 mg	5909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. 1000 mg	5909991029807	151,20	158,76	158,76		
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. 200 mg	5909991029609	302,40	317,52	317,52		
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. 500 mg	5909991029708	75,60	79,38	79,38		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Linia leczenia	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
I linia	<ul style="list-style-type: none"> Wemurafenib w populacji pacjentów BRAF (+); Dabrafenib w populacji pacjentów BRAF (+) 	<p>Obie substancje stosowane są w III (nieoperacyjnym) lub IV stadium zaawansowania czerniaka, z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w ramach programów lekowych.</p> <p>Wemurafenib stał się lekiem z wyboru u chorych na czerniaka z mutacją BRAF V600 od momentu wprowadzenia go do refundacji. Monoterapia dabrafenibem została uwzględniona jako komparator w celu wykazania przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią.</p>	Wybór poprawny

Komentarz Agencji

Zgodnie z opinią ekspertów, wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków u chorych na czerniaka w Polsce komparatory wybrane w analizach wnioskodawcy odpowiadają praktyce klinicznej. W związku z tym, że PL, w ramach którego ma być refundowana terapia nie ogranicza możliwości jej zastosowania do I linii leczenia wnioskodawca powinien również przedstawić analizy porównawcze względem leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia, tj. przede wszystkim jako komparator w II linii leczenia należało przyjąć ipilimumab.

Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na mechanizm działania tych leków (immunoterapia anty-PD1) oraz

wytyczne dotyczące praktyki klinicznej można przypuszczać, że będą stanowiły opcję terapeutyczną przede wszystkim dla chorych bez obecności mutacji BRAF. W komentarzu Agencji do analizy klinicznej skrótowo przedstawiono dane dotyczące skuteczności tych leków, pochodzące z analiz weryfikacyjnych Agencji.

U niewielkiego odsetka pacjentów z czerniakiem złośliwym stosowana jest również dakarbazyna, która jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym. Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej jej skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona, a aktualnie stosowanym leczeniem z wyboru jest monoterapia inhibitorami BRAF. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że dakarbazyna nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600”.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Interwencja	terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (schemat dawkowania zgodny z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	dabrafenib, wemurafenib	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak impilimumabu jako komparatora w II linii leczenia. Pembrolizumab oraz niwolumab refundowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie stanowiły praktyki klinicznej na dzień opracowania analizy.
Punkty końcowe	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne zidentyfikowane w badaniach klinicznych	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe, jak i surogaty.
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych <u>Stan publikacji:</u> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, dotyczące wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe <u>Stan publikacji:</u> badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, listy do redakcji	Brak uwag.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 22 września 2015r.

Zastosowane strategie wyszukiwania były spójne z kryteriami włączenia i wykluczenia opisanymi powyżej i w opinii analityków strategie zostały skonstruowane prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 6 czerwca 2016r. W ich wyniku analitycy Agencji odnaleźli sześć publikacji, które nie zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia wymagań

minimalnych wnioskodawca dokonał analizy wskazanych przez Agencję artykułów, uzupełniając analizę kliniczną o te, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy pierwotne badania kliniczne z randomizacją, w tym 2 badania porównujące terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem z monoterapią dabrafenibem (COMBI-D, Flaherty 2012) oraz jedno badanie porównujące terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem z monoterapią wemurafenibem (COMBI-V).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
COMBI-V (Robert 2015, Grob 2015) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 3 fazy, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAB+TRAM: dabrafenib 150 mg BID+ trametytib 2 mg/d Grupa VEM: wemurafenib 960 mg BID <u>Okres obserwacji</u> (brak danych dot. czasu obserwacji w zaktualizowanej analizie OS): <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAB+TRAM: mediana 11 m-cy Grupa VEM: mediana 10 m-cy 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; stadium IIIC lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.121; status 0 lub 1 wg ECOG <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe; <u>Liczba pacjentów</u> Grupa DAB+TRAM: 352 Grupa VEM: 352 <u>Utrata pacjentów z badania</u> Grupa DAB+TRAM: 16 (4,5%) Grupa VEM: 28 (8%)	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMBI-D (Long 2015, Long 2014, Schadendorf 2015) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepa próba, 3 faza, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAB+TRAM: dabrafenib 150 mg BID + trametytib 2 mg/d Grupa DAB: dabrafenib 150 mg BID + placebo <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dla PFS: mediana 9 m-cy Dla OS: mediana 20 m-cy (w grupie DAB+TRAM) i 16 m-cy (w grupie DAB) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; stadium IIIC lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.121; status 0 lub 1 wg ECOG <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe; <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa DAB+TRAM: 211 Grupa DAB: 211</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania</u> Grupa DAB+TRAM: 17 (8%) Grupa DAB: 10 (5%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, HRQoL, bezpieczeństwo, farmakokinetyka
<p>Flaherty 2012 (część C*) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 2. fazy, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAB+TRAM [150/1]: dabrafenib 150 mg BID + trametytib 1 mg/d Grupa DAB+TRAM [150/2]: dabrafenib 150 mg BID + trametytib 2 mg/d Grupa DAB: dabrafenib 150 mg BID <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 14,1 m-ca</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; przerzutowy czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.121; status 0 lub 1 wg ECOG <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe; więcej niż 1 wcześniejsza chemioterapia w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAB+TRAM [150/1]: 54 Grupa DAB+TRAM [150/2]: 54 Grupa DAB: 54 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 36 (14,6%)**</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania raka kolczystkomórkowego przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka, przeżycie całkowite (OS)

*część A – potwierdzenie braku interakcji pomiędzy badanymi lekami, część B – zbadanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem, część C – badanie randomizowane. W rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy podane są również informacje na temat pozostałych części badania.

**łącznie z części A, B i C.

Skróty: BID – dwa razy dziennie (bis in die), OS – przeżycie całkowite (overall survival), PFS - przeżycie bez progresji (progression-free survival), ORR - całkowity odsetek odpowiedzi (overall response rate), HRQoL - jakość życia zależna od zdrowia (Health-Related Quality of Life)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie COMBI-D uzyskało maksymalną ocenę (5) w skali Jadad. Badania COMBI-V i Flaherty 2012 uzyskały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Brak zaślepienia próby w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012
- Dodatkowo brak opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z randomizowanej części C badania Flaherty 2012 (dostępne były jedynie sumaryczne dane z części A, B i C)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach COMBI-D i Flaherty 2012 przeżycie całkowite uwzględnione zostało jako drugorzędowy punkt końcowy, co jest ograniczeniem wiarygodności wyników OS z tego badania.
- W badaniach COMBI-V i Flaherty 2012 możliwa była zmiana leczenia między grupami *cross-over*, co ogranicza możliwość wnioskowania z otrzymanych wyników.
- Badanie Flaherty 2012 obejmowało także pacjentów w II linii leczenia, przez co populacja jest odmienna niż w pozostałych dwóch badaniach. Pacjenci włączeni do badania Flaherty 2012 mieli wyższy poziom LDH, który jest głównym czynnikiem rokowniczym, niż w pozostałych badaniach.
- Brak informacji na temat działań niepożądanych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Jedynie w badaniu COMBI-D (Long 2015) raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Niewielka liczba badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem z monoterapią dabrafenibem (2 badania) oraz różnica w kwalifikacji pacjentów do badania pod względem wcześniejszych linii leczenia.
- Dostępność tylko jednego randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność terapii skojarzonej z wemurafenibem (COMBI-V).
- W badaniu Flaherty 2012 pacjenci z grupy dabrafenibu, u których stwierdzono progresję mogli przejść na terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem. Ze względu na te zmiany zaburzone zostały wartości przeżycia całkowitego (w momencie analizy OS 83% pacjentów przeszło na terapię skojarzoną).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie przedstawił ryzyka względnego dla wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeń niepożądanych w badaniu Flaherty 2012.
- Wnioskodawca nie przedstawił wyników dla wszystkich parametrów oceny EBM (*evidence-based medicine*), tj. nie policzono wartości NNT lub NNH w przypadku istotnych statystycznie wyników porównań.
- Przedstawione wyniki porównań dla parametrów EBM zawierały liczne błędy, np. w tab. 13 i 17 AKL wnioskodawcy, co zmniejsza jej wiarygodność.
- Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań z populacji leczonej zarówno I jak i II linią leczenia, co stanowi ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników.

- Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników bezpieczeństwa dla łącznej oceny terapii VEM lub DAB, co zdaniem Agencji nie jest właściwe ze względu na odmienny profil działań niepożądanych tych dwóch inhibitorów BRAF. W związku z tym wyników tych metaanaliz nie umieszczano w AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

Analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii dabrafenibem (COMBI-D) oraz wemurafenibem (COMBI-V). Wynik porównania w badaniu Flaherty 2012 okazał się nieistotny statystycznie. Różnice w medianie OS obserwowano na poziomie od 5 do 6 miesięcy względem DAB, natomiast w badaniu COMBI-V nie oszacowano tej różnicy dla porównania z VEM ze względu na niezakończoną analizę danych. W tabeli przedstawiono wyniki dla najdłuższego czasu obserwacji.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (DAB lub VEM) – przeżycie całkowite (OS)*

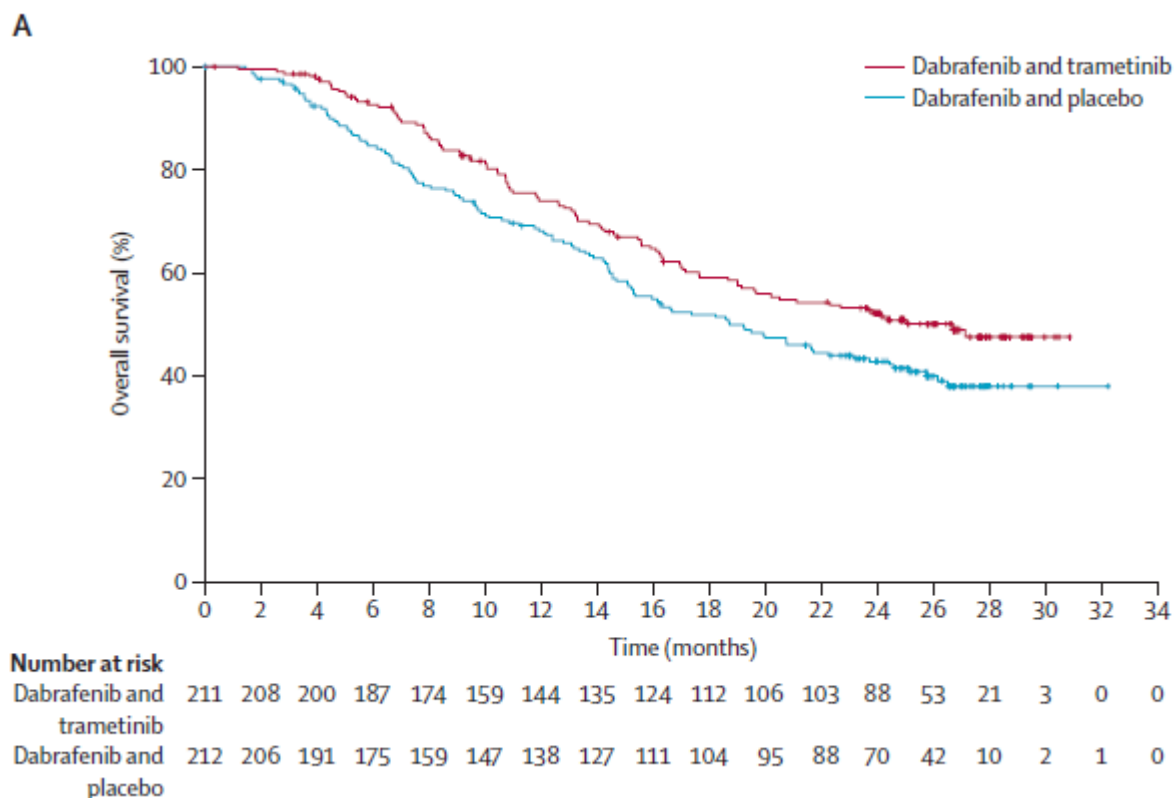
Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)
				n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	
OS	COMBI-D	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	99/211 (47)	25,1 (19,2; NR)	123/212 (58)	18,7 (15,2; 23,7)	0,71 (0,55; 0,92) p=0,0107
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	34/35	32/54 (59)	25,0 (17,5; NR)	36/54 (67)	20,2 (14,5; 27,1)	0,79 (0,49; 1,27) p=0,3341
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12	100/352 (28)	NR	122/352 (35)	17,2	0,69 (0,53; 0,89) p=0,005

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.5.1. AKL wnioskodawcy

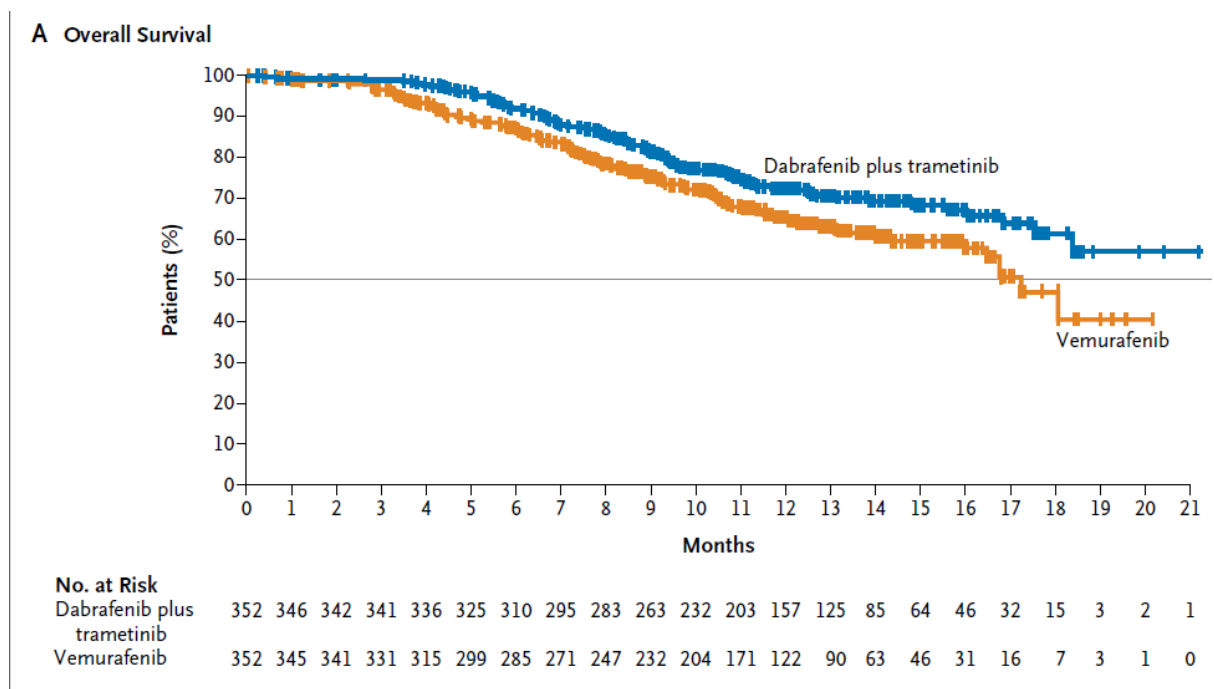
**liczba zgonów

Skróty: NR – nie osiągnięte (not reached)

Wykres 1. Wyniki porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) z komparatorem (DAB) – przeżycie całkowite (OS) (Long 2015)



Wykres 2. Wyniki porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (VEM) – przeżycie całkowite (OS) (Robert 2015)



Jakość życia

Porównanie jakości życia uwarunkowanego zastosowaną terapią przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przeprowadzono w badaniu COMBI-D oraz COMBI-V. Kwestionariusz ocenia stan funkcjonalny, objawy

chorobowe, ogólną ocenę stanu zdrowia/jakości życia oraz występowanie innych objawów. Za minimalnie klinicznie istotną zmianę w jakości życia uznano 5 punktów. Ponadto ustalono 3 kategorie zmian: mała (5-10 pkt.), umiarkowana (10-20 pkt.), duża (>20 pkt.). Oprócz kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu COMBI-V użyto kwestionariusza EQ-5D (ocena stanu zdrowia przy pomocy skali wizualnej VAS oraz część opisowa dotycząca poruszania się, samodzielności, wykonywania codziennych czynności, uczucia bólu i dyskomfortu oraz niepokoju i depresji) i FACT-M dotyczącego czerniaka.

U pacjentów z grupy dabrafenibu i trametytibu jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej ceny stanu zdrowia była statystycznie istotnie lepsza niż w grupie monoterapii dabrafenibem w 8, 16 i 24 tygodniu i klinicznie istotnie lepsza w 40 tygodniu oraz istotnie statystycznie i klinicznie lepsza we wszystkich analizowanych punktach czasowych (8-48 tydz. oraz w momencie progresji choroby) w porównaniu z pacjentami z grupy wemurafenibu.

Istotną statystycznie poprawę u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem zaobserwowano ponadto w domenach: funkcjonowania fizycznego w 16 i 40 tyg., ról społecznych w 24 i 32 tyg., pamięci i koncentracji w 40 tyg., oraz funkcjonowania społecznego w 32 i 40 tyg. Powyższe zmiany w jakości życia pomiędzy grupą terapii skojarzonej a grupą komparatora należy zaliczyć do kategorii zmian małych, lub nawet nieistotnych klinicznie (domena funkcjonowania fizycznego). Nie zaobserwowano różnicy jakości życia pomiędzy grupą dabrafenibu i trametytibu w porównaniu do grupy dabrafenibu w domenie funkcjonowania emocjonalnego.

W badaniu COMBI-V w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w porównaniu do monoterapii wemurafenibem stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę w domenach funkcjonowania fizycznego, społecznego i pełnienia ról społecznych we wszystkich punktach czasowych. Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią wemurafenibem w domenie funkcjonowania emocjonalnego we wszystkich punktach czasowych (zmiany istotne klinicznie w 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby), oraz pamięci i koncentracji w 8, 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby.

Wyniki dotyczące objawów chorobowych wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie bólu pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii dabrafenibem we wszystkich punktach czasowych, a także przy progresji choroby. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku nudności i wymiotów – są one silniejsze w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem niż w grupie dabrafenibu, przy czym zależność ta jest istotna statystycznie jedynie w 16 i 24 tygodniu i jednocześnie nieistotna klinicznie.

Wyniki dotyczące objawów choroby z badania COMBI-V wskazują na istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nad wemurafenibem w domenie zmęczenia (z wyjątkiem tyg. 24, w którym różnica nie jest istotna klinicznie), bólu, bezsenności, utraty apetytu oraz biegunki. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku zaparć – są one istotnie statystycznie (ale nieistotnie klinicznie) częstsze w grupie terapii skojarzonej niż w grupie wemurafenibu w 8, 16, 32 i 40 tygodniu. Szczegółowe omówienie kwestionariusza oraz wyników znajduje się w rozdz. 4.2.5.4. AKL wnioskodawcy oraz na stronach 9-19 uzupełnienia do raportu HTA.

Analiza różnic pomiędzy grupą terapii skojarzonej a grupą wemurafenibu wykazała, iż wyniki dotyczące jakości życia wg EQ-5D były istotnie statystycznie oraz klinicznie lepsze w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii wemurafenibem. Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii wemurafenibem wg FACT-M we wszystkich analizowanych punktach czasowych, w tym w momencie progresji.

Metaanalizę dokonano dla danych z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniach COMBI-D i COMBI-D. Wykazała ona istotną statystycznie i klinicznie (za wyjątkiem domeny pamięci i koncentracji) przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią w skali funkcjonalnej w ostatnim dostępnym pomiarze oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia, bólu i bezsenności w grupie terapii skojarzonej. Podczas progresji wykazano istotną statystycznie poprawę funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia, bólu i bezsenności.

Pozostałe punkty końcowe

Ryzyko progresji choroby w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie monoterapii we wszystkich trzech badaniach. Różnice w medianie PFS obserwowano na poziomie od 2 do 3,5 miesięcy względem DAB i 5 miesięcy względem VEM. Wyniki badania Flaherty 2012 mogą być zawyżone, ze względu na różnice w ocenie wystąpienia progresji choroby przez badacza i w ocenie centralnej. W ocenie niezależnej komisji ryzyko przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z grupy dabrafenibu i trametytibu było o 45% mniejsze niż w grupie dabrafenibu (HR=0,55; 95%CI: 0,33; 0,93; p=0,02). W tabeli przedstawiono wyniki dla najdłuższego czasu obserwacji.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (DAB lub VEM) – przeżycie wolne od progresji (PFS)*

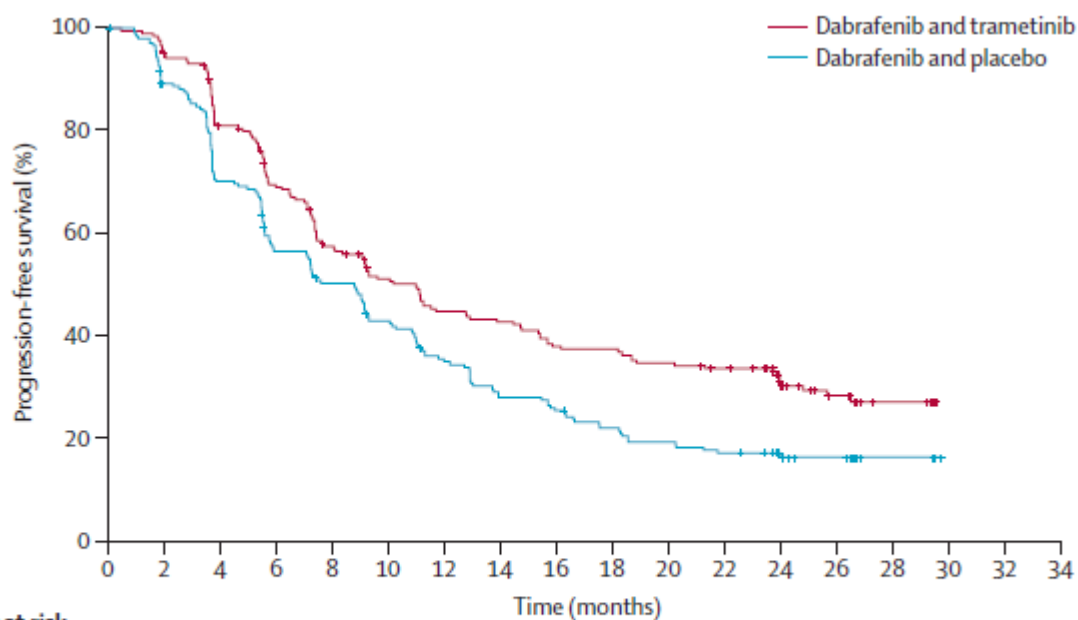
Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)
				n/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	n/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	
PFS	COMBI-D	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	139/211 (66)	11,0 (8,0; 13,9)	162/212 (76)	8,8 (5,9; 9,3)	0,67 (0,53; 0,84) p=0,0004
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	bd./54 (bd.)	9,4 (8,6; 16,7)	bd./54 (bd.)	5,8 (4,6; 7,4)	0,39 (0,25; 0,62) p<0,001
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./352 (bd.)	12,6	bd./352 (bd.)	7,3	0,61 (0,51; 0,73) p<0,001

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.5.2. AKL wnioskodawcy

**nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji dla PFS

Wykres 3. Wyniki porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) z komparatorem (DAB) – przeżycie wolne od progresji (PFS) (Long 2015)

A

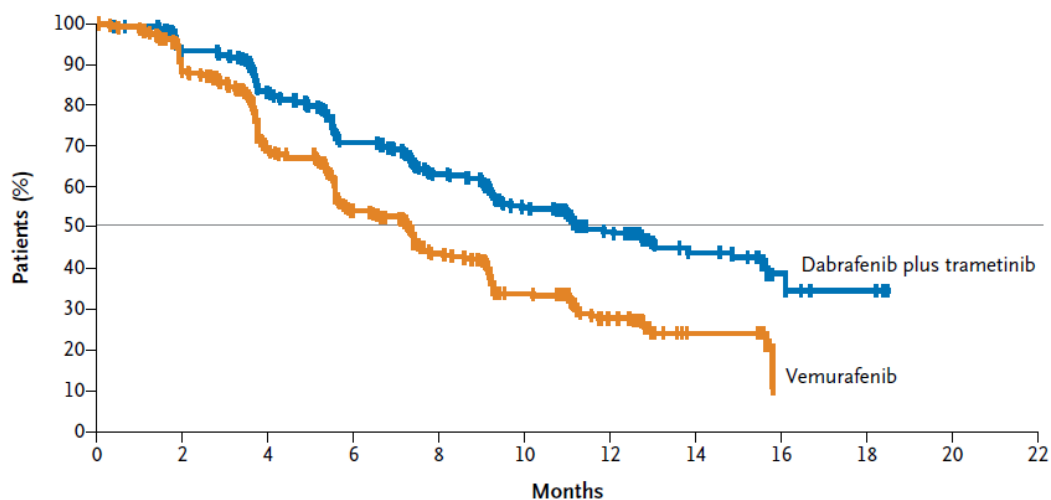


Number at risk

Dabrafenib and trametinib	211	196	164	137	125	96	84	80	71	70	65	61	38	26	6	0	0	0
Dabrafenib and placebo	212	177	139	109	96	81	65	52	47	40	35	31	19	16	4	0	0	0

Wykres 4. Wyniki porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) z komparatorem (DAB) – przeżycie wolne od progresji (PFS) (Robert 2015)

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Dabrafenib plus trametinib	352	310	270	228	194	142	83	39	10	7	0	0
Vemurafenib	352	279	214	161	121	83	45	11	0	0	0	0

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa dla terapii DAB+TRAM vs monoterapii we wszystkich analizowanych badaniach.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (DAB lub VEM) – czas trwania odpowiedzi na leczenie*

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator	
				n/N (%)	Mediana, m-ce (95%CI)	n/N (%)	Mediana, m-ce (95%CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	COMBI-D	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	86/144 (60)	12,9 (9,4; 19,5)	79/113 (70)	10,6 (9,1; 13,8)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	bd./54 (bd.)	10,5 (7,4; 14,9)	bd./54 (bd.)	5,6 (4,5; 7,4)
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./351 (bd.)	13,8 (11,0; NR)	bd./350 (bd.)	7,5 (7,3; 9,3)

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.5.3. AKL wnioskodawcy

Metaanaliza kryteriów pomiaru odpowiedzi na leczenie wskazuje, że obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z pacjentami leczonymi monoterapią DAB lub VEM. Odsetki odpowiedzi były wyższe o ok 15% w grupie DAB+TRAM vs DAB lub VEM. Zarówno odpowiedź całkowita (CR), jak i odpowiedź częściowa (PR) występowały częściej u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w stosunku do grupy monoterapii. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku parametrów SD i PD – mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia SD i PD obserwowano w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii (DAB/VEM).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z DAB lub VEM – odpowiedź na leczenie*

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		RR (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI) ***	NNT/NNH (95% CI) ***
				n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)			
ORR	COMBI-D**	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana:9	140/210	67 (60; 73)	108/210	51 (45;58)	1,30 (1,10; 1,53) p=0,002	1,28 (1,17; 1,41) p<0,001	7 (5; 10)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	41/54	76 (62; 86)	29/54	54 (40; 67)	1,41 (1,06; 1,89) p=0,019***		
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12****	226/351	64 (59; 69)	180/350	51 (46; 57)	1,25 (1,10; 1,42) p=0,0006		
CR	COMBI-D**	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana:9	22/210	10	18/210	9	1,22 (0,68; 2,21) p=0,507	1,48 (1,05; 2,08) p=0,025	26 (14; 189)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	5/54	9	5/54	9	1,00 (0,31; 3,26) p=1***		
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12****	47/351	13	27/350	8	1,74 (1,11; 1,72) p=0,02		
PR	COMBI-D**	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana:9	118/210	56	90/210	43	1,31 (1,08; 1,6) p=0,007	1,23 (1,10; 1,38) p<0,001	10 (7; 22)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	36/54	67	27/54	50	1,33 (0,96; 1,85) p=0,084***		
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12****	179/351	51	153/350	44	1,17 (1,00; 1,36) p=0,05		
SD	COMBI-D**	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana:9	54/210	26	69/210	33	0,78 (0,58; 1,06) p=0,11	0,81 (0,68; 0,96) p=0,017	17 (9; 86)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	13/54	24	22/54	41	0,59 (0,33; 1,05) p=0,072****		
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12****	92/351	26	106/350	30	0,87 (0,68; 1,10) p=0,23		
PD	COMBI-D**	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana:9	13/210	6	19/210	9	0,68 (0,35; 1,35) P=0,273	0,59 (0,39; 0,87) p=0,009	25 (15; 92)
	Flaherty 2012	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana 14,1	0/54	0	3/54	6	0,14 (0,01; 2,70) p=0,194***		
	COMBI-V	DAB+TRAM vs. VEM	12****	22/351	6	38/350	11	0,58 (0,35; 0,96) p=0,03		

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.5.3. AKL wnioskodawcy

**w zestawieniu danych dotyczących odpowiedzi na leczenie wzięto pod uwagę wyniki po krótszym czasie obserwacji (mediana 9 miesięcy) z uwagi na fakt, że jest on bardziej zbliżony do czasu obserwacji w pozostałych badaniach

***dane obliczone przez analityków Agencji

****nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji dla odpowiedzi na leczenie

Skróty: ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (objective response rate), CR – odpowiedź całkowita (complete response), PR – odpowiedź częściowa (partial response), SD – stabilna choroba (stable disease), PD – progresja choroby (progressive disease)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizowanych badaniach raportowano przede wszystkim zdarzenia niepożądane (AEs). Działania niepożądane (ADR) terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem przedstawiono jedynie w badaniu COMBI-D (Long 2015).

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń 3 lub 4 stopnia w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii VEM w badaniu COMBI-V. Nie wykazano innych istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i 3 lub 4 stopnia u pacjentów z grupy terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii (DAB lub VEM).

W badaniach COMBI-D i COMBI-V raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania lub do śmierci. Najczęstszym powodem rezygnacji z badania wśród pacjentów z grupy terapii skojarzonej była gorączka (w obu badaniach) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (COMBI-V), natomiast w grupie komparatora powodem rezygnacji z badania były bóle stawów (VEM) lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej (DAB). Różnice częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania lub śmierci były nieistotne statystycznie, jednak ich odsetek był nieznacznie wyższy w grupie terapii skojarzonej vs monoterapii DAB.

W rozdziale 4.2.6.5 AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (DAB lub VEM) – zdarzenia niepożądane ogółem*

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji, m-ce	Porównanie	DAB+TRAM		Komparator		RR (95%CI)
				n/N	%	n/N	%	
Zdarzenia niepożądane ogółem	COMBI-D	Mediana:9	DAB+TRAM vs. DAB	199/209	95	203/211	96	0,99 (0,95; 1,03) p=0,616**
	Flaherty 2012	Mediana 14,1	DAB+TRAM vs. DAB	55/55	100	53/53	100	1**
	COMBI-V	12***	DAB+TRAM vs. VEM	343/350	98	345/349	99	0,99 (0,97; 1,01) p=0,34
Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia	COMBI-D	Mediana:9	DAB+TRAM vs. DAB	73/209	35	79/211	37	0,93 (0,72; 1,2) p=0,59**
	Flaherty 2012	Mediana 14,1	DAB+TRAM vs. DAB	32/35	58	23/53	43	1,34 (0,92; 1,96) p=0,131**
	COMBI-V	12***	DAB+TRAM vs. VEM	189/350	52	220/349	63	0,82 (0,73; 0,94) p=0,003**

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.6.2. AKL wnioskodawcy

**dane obliczone przez analityków Agencji

*** nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji dla działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ADR) raportowano jedynie w badaniu COMBI-D (Long 2015). U pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia biegunki ogółem, dreszczy ogółem, obrzęków obwodowych ogółem, wysypki trądzikopodobnej ogółem i podwyższonego poziomu ALAT i ASPAT ogółem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożadnym związanym z leczeniem była gorączka. Ryzyko jej wystąpienia ogółem oraz w 2. i 3. stopniu nasilenia było istotnie statystycznie większe w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii DAB.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożadanego w grupie DAB+TRAM w porównaniu do DAB zaobserwowano w przypadku bóli stawów w 2. stopniu nasilenia, występowania brodawczaka skóry ogółem, hiperkeratozy ogółem i 2. stopnia, łysienia ogółem, raka kalcystokomórkowego ogółem i 3. stopnia, oraz występowania zespołu ręka-stopa ogółem i 2. stopnia.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (DAB+TRAM) w porównaniu z komparatorem (DAB) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Long 2015) - mediana czasu obserwacji 20 m-cy dla DAB+TRAM i 16 m-cy dla DAB*

Działania niepożądane leków**	Stopień	DAB+TRAM		DAB		RR (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)***
		n/N	%	n/N	%		
biegunka	Ogółem	38/209	18	19/211	9	2,02 (1,2; 3,38) p=0,008	11 (7; 38)
	2	6/209	3	3/211	1	2,02 (0,51; 7,97) p=0,316	-
	3	1/209	<1	2/211	1	0,5 (0,05; 5,52) p=0,576	-
Ból głowy	Ogółem	39/209	19	35/211	17	1,12 (0,74; 1,7) p=0,578	-
	2	6/209	3	11/211	5	0,55 (0,21; 1,46) p=0,231	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Bóle stawów	Ogółem	34/209	16	49/211	23	0,7 (0,47; 1,04) p=0,076	-
	2	6/209	3	17/211	8	0,36 (0,14; 0,89) p=0,026	20 (11; 115)
	3	1/209	<1	0/211	0	-	-
Brodawczak skóry	Ogółem	3/209	1	39/211	18	0,08 (0,02; 0,25) p<0,001	6 (5; 9)
	2	0/209	0	6/211	3	0,08 (0; 1,37) p=0,081	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Chorioretinopatia	Ogółem	1/209	<1	1/211	<1	1,01 (0,06; 16,03) p=0,993	-
	2	0/209	0	1/211	<1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Dreszcze	Ogółem	58/209	28	29/211	14	2,02 (1,35; 3,02) p<0,001	8 (5; 16)
	2	13/209	6	5/211	2	2,62 (0,95; 7,23) p=0,062	-
	3	0/209	0	1/211	<1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-
Gorączka	Ogółem	108/209	52	52/211	25	2,1 (1,6; 2,75) p<0,001	4 (3; 6)
	2	47/209	22	21/211	10	2,26 (1,4; 3,64) p<0,001	8 (6; 18)
	3	15/209	7	4/211	2	3,79 (1,28; 11,22)	19 (11; 76)
Hiperkeratoza	Ogółem	13/209	6	70/211	33	0,19 (0,11; 0,33) p<0,001	4 (3; 6)
	2	0/209	0	13/211	6	0,04 (0; 0,62) p=0,022	17 (11; 36)
	3	0/209	0	1/211	<1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-
Krwawienie	Ogółem	13/209	6	9/211	4	1,46 (0,64; 3,34) p=0,372	-
	2	0/209	0	2/211	1	0,2 (0,01; 4,18) p=0,301	-
	3	1/209	<1	1/211	<1	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-
Łysienie	Ogółem	10/209	5	55/211	26	0,18 (0,1; 0,35) p<0,001	5 (4; 7)
	2	0/209	0	5/211	2	0,09 (0,01; 1,65) p=1,105	-

Działania niepożądane leków**	Stopień	DAB+TRAM		DAB		RR (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)***
		n/N	%	n/N	%		
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Nieostre widzenie	Ogółem	4/209	2	4/211	2	1,01 (0,26; 3,98) p=0,989	
	2	1/209	<1	0/211	0	-	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Nowotwór złośliwy innego pochodzenia niż skóra	Ogółem	2/209	1	4/211	2	0,5 (0,09; 2,73) p=0,472	-
	2	1/209	<1	0/211	0	-	-
	3	1/209	<1	4/211	2	0,25 (0,03; 2,24) p=0,216	-
Nowy pierwotny czerniak złośliwy	Ogółem	1/209	<1	4/211	2	0,25 (0,03; 2,24) p=0,216	-
	2	0/209	0	2/211	1	0,2 (0,01; 4,18) p=0,301	-
	3	1/209	<1	1/211	<1	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-
Nudności	Ogółem	41/209	20	31/211	15	1,34 (0,87; 2,04) p=0,183	-
	2	8/209	4	3/211	1	2,69 (0,72; 10,01) p=0,139	-
	3	0/209	0	1/211	<1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-
Obrzęki obwodowe	Ogółem	22/209	11	4/211	2	5,55 (1,95; 15,84) p=0,001	12 (8; 25)
	2	3/209	1	0/211	0	-	-
	3	2/209	1	0/211	0	-	-
Podwyższony poziom ALAT	Ogółem	20/209	10	7/211	3	2,88 (1,25; 6,68) p=0,013	16 (10; 63)
	2	6/209	3	2/211	1	3,03 (0,62; 14,83) p=0,172	-
	3	4/209	2	0/211	0	-	-
Podwyższony poziom ASPAT	Ogółem	22/209	11	6/211	3	3,7 (1,53; 8,94) p=0,004	14 (9; 34)
	2	4/209	2	1/211	<1	4,04 (0,46; 35,83) p=0,21	-
	3	6/209	3	1/211	<1	6,06 (0,74; 49,88) p=0,094	-
Rak kolecystokomórkowy (w tym rogowiak kolecystokomórkowy)	Ogółem	6/209	3	20/211	9	0,3 (0,12; 0,74) p=0,009	16 (9; 49)
	2	0/209	0	0/211	0	-	-
	3	6/209	3	20/211	9	0,3 (0,12; 0,74) p=0,009	16 (9; 49)
Sucha skóra	Ogółem	19/209	9	29/211	14	0,66 (0,38; 1,14) p=0,138	-
	2	0/209	0	3/211	1	0,14 (0,01; 2,77) p=0,199	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Świąd	Ogółem	15/209	7	23/211	11	0,66 (0,35; 1,23) p=0,188	-
	2	3/209	1	3/211	1	1,01 (0,21; 4,94) p=0,991	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Wymioty	Ogółem	30/209	14	20/211	9	1,51 (0,89; 2,58) p=0,127	-

Działania niepożądane leków**	Stopień	DAB+TRAM		DAB		RR (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)***
		n/N	%	n/N	%		
	2	5/209	2	1/211	<1	5,05 (0,59; 42,84) p=0,138	-
	3	1/209	<1	1/211	<1	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-
Wysypka	Ogółem	50/209	24	42/211	20	1,2 (0,84; 1,73) p=0,321	-
	2	7/209	3	5/211	2	1,41 (0,46; 4,38) p=0,549	-
	3	0/209	0	1/211	<1	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-
Wysypka trądzikopodobna	Ogółem	17/209	8	7/211	3	2,45 (1,04; 5,79) p=0,041	21 (11; 255)
	2	4/209	2	3/211	1	1,35 (0,3; 5,94) p=0,695	-
	3	0/209	0	0/211	0	-	-
Zespół ręka-stopa	Ogółem	13/209	6	57/211	27	0,23 (0,13; 0,41) p<0,001	5 (4; 8)
	2	3/209	1	17/211	8	0,18 (0,05; 0,6)	16 (10; 39)
	3	1/209	<1	1/211	<1	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-
Zmęczenie	Ogółem	56/209	27	59/211	28	0,96 (0,7; 1,31) p=0,788	-
	2	20/209	10	21/211	10	0,96 (0,54; 1,72) p=0,895	-
	3	4/209	2	2/211	<1	2,02 (0,37; 10,91) p=0,414	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Ogółem	9/209	4	7/211	3	1,3 (0,49; 3,42) p=0,598	-
	2	6/209	3	3/211	1	2,02 (0,51; 7,97) p=0,713	-
	3	3/209	1	4/211	2	0,76 (0,17; 3,34)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	181/209	87	189/211	90	0,97 (0,9; 1,04) p=0,348	-
	2	67/209	32	69/211	33	0,98 (0,74; 1,29) p=0,888	-
	3	66/209	32	63/211	30	1,06 (0,79; 1,41) p=0,702	-

*szczegółowe wyniki omówione zostały w rozdz. 4.2.6.8. AKL wnioskodawcy.

**pogrubieniem zaznaczono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

***dane obliczone przez analityków Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Tafinlar i ChPL Mekinist:

Do działań niepożądanych leczenia skojarzonego trametytibem i dabrafenibem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: zakażenie układu moczowego, zapalenie nosogardzieli, neutropenia, zmniejszony apetyt, ból i zawroty głowy, nadciśnienie, krwotoki, kaszel, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty,

zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, suchość skóry, świąd, wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, bóle stawów, mięśni i bóle w kończynie oraz uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe i gorączka.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą natomiast: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa, rak płaskonabłonkowy skóry, brodawczak, brodawka łojotokowa, włókniaki starcze, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego, duszność, suchość i zapalenie jamy ustnej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zaczerwienienie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie skóry, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, skurcze mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi oraz zapalenie błony śluzowej, choroba grypopodobna, obrzęk twarzy i zmniejszenie częstości akcji serca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trametytynu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji BRAF V600.
- Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza. Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w tej populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Informacje na stronach URPL, EMA i FDA:

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem na stronach EMA i URPL. Na stronie EMA odnaleziono natomiast „informacje dotyczące planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla trametytynu w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. W programie przedstawione są wymagane działania i interwencje związane z nadzorem i bezpieczeństwem stosowania leku” (EMA 2014). Na stronie FDA odnaleziono informację z grudnia 2013 r. na temat interakcji dabrafenibu z innymi lekami: „według ekspertów FDA dabrafenib indukuje enzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2C9, przez co może zmniejszać ekspozycję na midazolam, S-warfarynę i R-warfarynę, które są substratami dla tych enzymów. Zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *international normalized ratio*) u chorych przyjmujących warfarynę i dabrafenib. Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z innymi substratami wymienionych enzymów, w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub deksametazonem może spowodować zmniejszenie ich skuteczności. Rekomenduje się zastąpienie tych leków, a jeżeli nie jest to możliwe zaleca się monitorowanie pacjentów” (FDA 2013). Zidentyfikowano również dwie oceny ekspertów FDA (z dnia 14 marca 2013 r. dla trametytynu i z 29 kwietnia 2013 r. dla dabrafenibu – FDA 2013a i FDA 2013b), z których wynika, że nie ma konieczności wprowadzenia programu REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) dla dabrafenibu i trametytynu, rekomenduje się natomiast zawarcie informacji dotyczących bezpieczeństwa i ryzyka stosowania leków w ulotkach leków.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak analizy HTA dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej w kolejnych liniach leczenia. Przedstawione zostały jedynie wyniki porównań dla zastosowania DAB+TRAM vs monoterapii inhibitorem BRAF w I linii leczenia, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie ogranicza populacji docelowej do tego wskazania.

Wnioskodawca został poinformowany o niespełnieniu wymagań minimalnych w tym zakresie, jednak nie uzupełnił analiz o porównanie z komparatorem w II linii leczenia. W związku z tym należy uznać, że nie przedstawiono dowodów na zasadność stosowania wnioskowanego leczenia w kolejnych liniach terapii zaawansowanego czerniaka.

Dodatkowe ograniczenia AKL polegają na niewielkiej liczbie dostępnych badań i braku długookresowych badań dotyczących wnioskowanej technologii. W przeprowadzonej analizie udowodniona została efektywność eksperymentalna terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w zakresie istotnych klinicznie parametrów OS i jakości życia, a także pozostałych parametrów – PFS i odpowiedzi na leczenie. Wyniki te są również

zgodne z wnioskami z badań wtórnych, włączonych do analizy wnioskodawcy. Warto jednak zwrócić uwagę, na brak wyników badań obserwacyjnych, wykazujących efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym długookresowych badań przeprowadzonych na dużej populacji chorych.

Agencja zwraca również uwagę na niepewność związaną z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów leczonych terapią skojarzoną względem monoterapii wemurafenibem. W badaniu COMBI-V istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie dla parametru HR, podczas gdy wartość p dla porównania median OS była w tym badaniu nieistotna statystycznie. Może to być związane z niepełną analizą danych z tego badania (brak publikacji ostatecznych wyników).

W analizie bezpieczeństwa skupiono się przede wszystkim na zdarzeniach niepożądanych wnioskowanej terapii, natomiast działania niepożądane raportowane były tylko w jednym badaniu. Najbardziej znaczące różnice w zakresie bezpieczeństwa dotyczą zwiększenia ryzyka występowania gorączki i zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do pacjentów leczonych dabrafenibem.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na liczne błędy, wynikające z braku uważności przy sporządzaniu analizy wnioskodawcy, takich jak błędne wartości p (np. w tab. 13), czy wartości RD (tab. 17), co znacząco obniża jej wiarygodność.

Ze względu na objęcie refundacją w ramach programu lekowego „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” dwóch nowych leków: niwolumabu i pembrolizumumabu od 1 lipca 2016 roku, analitycy Agencji postanowili przedstawić skrótowo dane dotyczące skuteczności tych leków pochodzące z analiz weryfikacyjnych. Porównanie pośrednie NIVO (niwolumabu) vs VEM w I linii leczenia pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600 wykazało w zależności od uwzględnionej publikacji istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu lub brak IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Pod względem przeżycia bez progresji choroby wykazano IS różnicę na niekorzyść niwolumabu lub brak IS różnic między interwencjami. W porównaniu pośrednim niwolumabu z dabrafenibem w I linii leczenia pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600 odnotowano IS różnice na korzyść niwolumabu w przeżyciu całkowitym przy przedłużonym okresie obserwacji w ramieniu DAB, natomiast nie uzyskano IS różnic między grupami przy wykorzystaniu danych z analizy głównej. Nie odnotowano IS różnic w zakresie przeżycia bez progresji i uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumumabu (PEM) w I linii leczenia vs DTIC, VEM oraz DAB wykonano na podstawie nieopublikowanej metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę. Wyniki wskazywały na istotną redukcję ryzyka zgonu w ramieniu wnioskowanej technologii we wszystkich horyzontach czasowych, zarówno dla porównania z DTIC jak i z VEM. Dla parametru PFS istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wskazywały na lepszą skuteczność PEM vs DTIC lub VEM. Dla porównania PEM vs DAB nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Analiza dla przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie pacjentów, dla których terapia zastosowana była w ramach II linii leczenia nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami.

Źródła: AWA dla leku *Opdivo* (niwolumab) nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015, AWA dla leku *Keytruda* (pembrolizumab) nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar i Mekinist) w leczeniu neresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach nowego programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowana technologia medyczna tj. terapię skojarzoną DAB+TRAM porównywano z technologiami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego u chorych z BRAF+, tj. VEM oraz DAB w monoterapii.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), a także perspektywę wspólną (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym z uwagi na niepewność wyników dotyczących przeżycia całkowitego w dalszym horyzoncie.

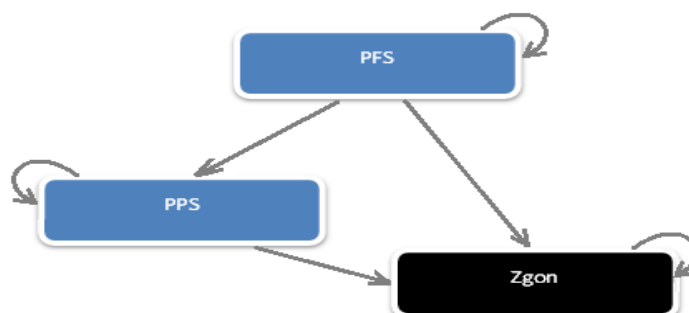
Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

W wykonanym za pomocą programu MS Excel modelu podzielonym na tygodniowe cykle, uwzględniono trzy stany kliniczne: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie po progresji (PPS) oraz zgon. Schemat przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



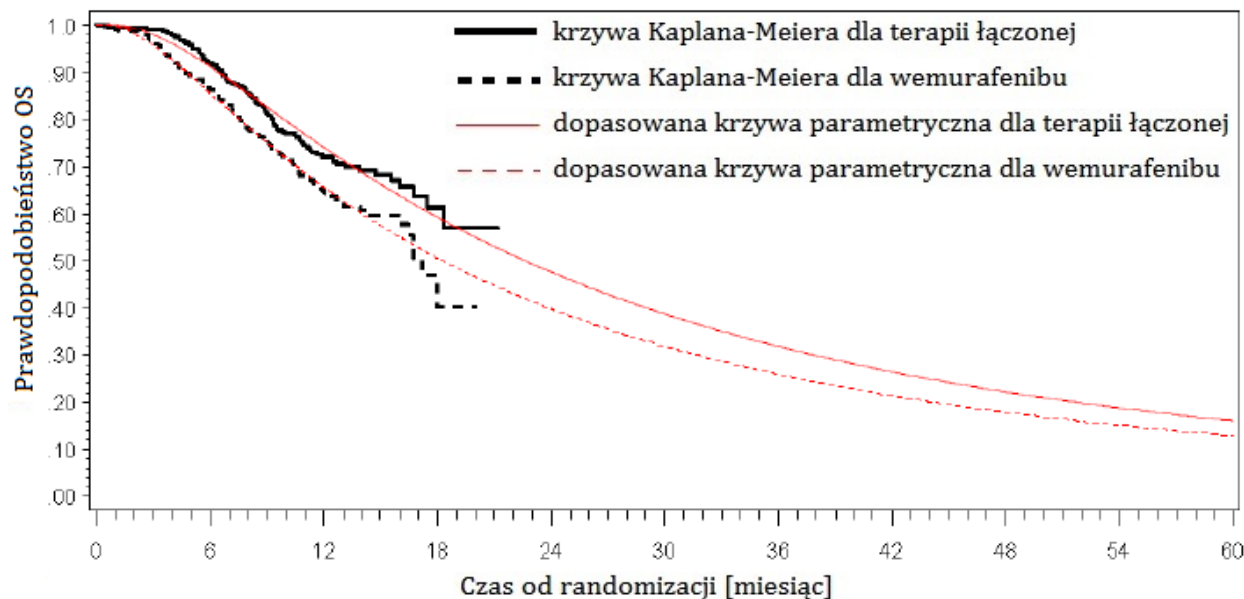
Przedstawiony model bazuje na danych z dwóch okresów: okresu z danymi bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera oraz okresu z danymi z krzywej parametrycznej, jednakże w analizie podstawowej w całym okresie modelowania uwzględniono dane z tej drugiej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

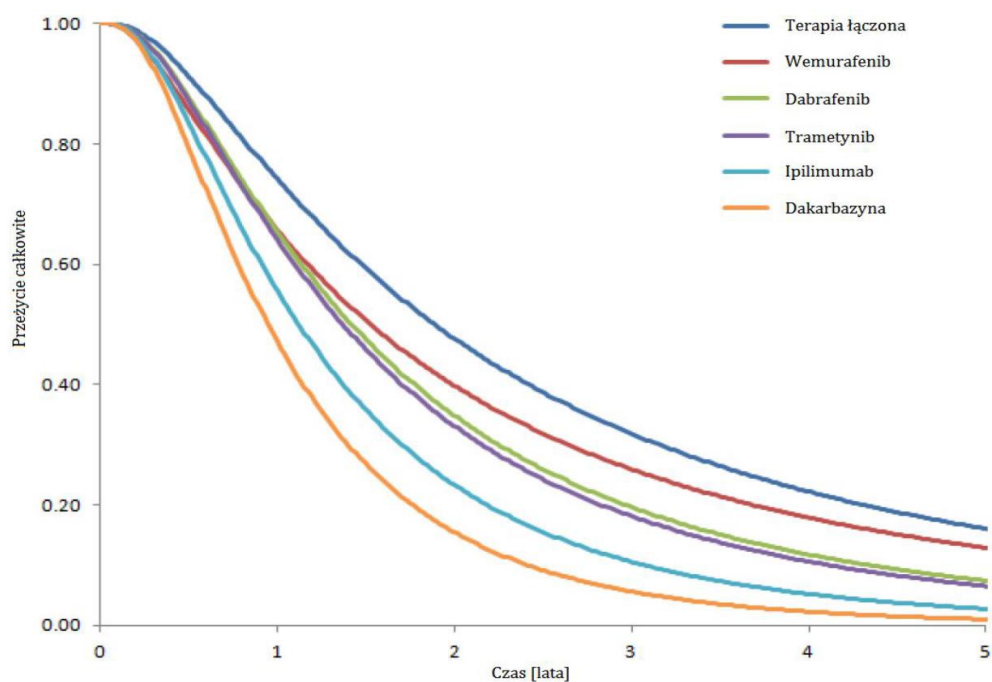
Skuteczność kliniczna

Krzywe przeżycia oraz PFS dla terapii skojarzonej oraz VEM dopasowano na podstawie danych jednostkowych pacjentów z badania COMBI-V. Z kolei krzywą OS i PFS dla DAB w monoterapii określono w oparciu o wartość parametru HR (dla porównania DAB+TRAM vs DAB), którą określono na podstawie metaanalizy sieciowej badań klinicznych. Uznano, że najlepsze dopasowanie do danych empirycznych wykazuje rozkład log-normalny, który w związku z tym zastosowano w modelu. Przebieg modelowanej krzywej OS i PFS oraz dane z krzywej Kaplana-Meiera przedstawiają rysunki poniżej.

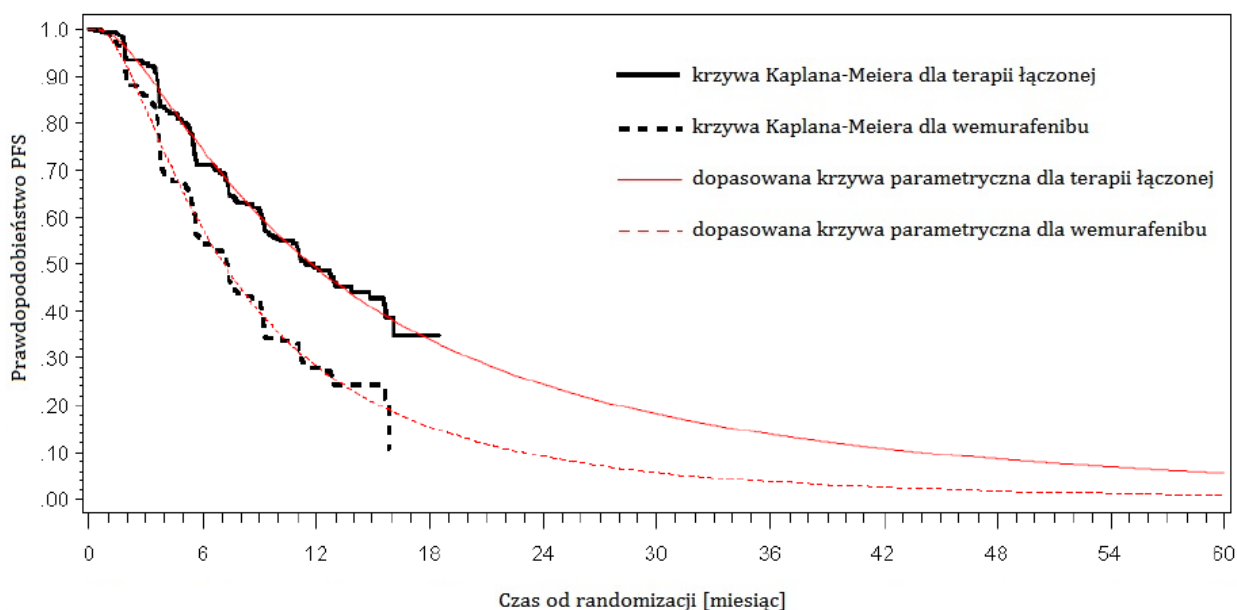
Wykres 5. Krzywe przeżycia zastosowane w modelu wnioskodawcy



Wykres 6. Krzywe OS dla poszczególnych terapii



Wykres 7. Krzywe PFS zastosowane w modelu wnioskodawcy



Uwzględnione koszty

- koszt wnioskowanej terapii skojarzonej DAB+TRAM zgodnie z wnioskiem refundacyjnym z RSS i bez RSS
- koszt komparatorów DAB, VEM w monoterapii na podstawie Obwieszczenia MZ z 28 października 2015 r.
- koszt podania leków w PL
- koszt diagnostyki oraz monitorowania w PL
- koszt leków stosowanych w II linii leczenia (IPI oraz DTIC) oraz związane z nimi koszty podania i monitorowania
- koszty w stanie po progresji – na podstawie ankiety wśród ekspertów jako główne źródło kosztów uwzględniono koszt teleradioterapii paliatywnej (szczegółowe dane dot. kosztów w stanie PPS znajdują się w rozdz. 2.5.3.7. AE wnioskodawcy)
- koszt opieki w fazie terminalnej – opieka paliatywna w ramach hospicjum
- koszt leczenia działań niepożądanych ≥ 3 stopnia: nadciśnienie, gorączka, wysypka, rak kolczystokomórkowy

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie leków zgodne z ChPL, przy czym skorygowano je o współczynnik intensywności dawki oraz współczynnik liczby podań leków na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych (COMBI-V i COMBI-D).

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano użyteczności dla stanów PFS i PPS wskazane przez wnioskodawcę na podstawie danych z badań COMBI-V, COMBI-D, BREAK-3 (badanie dla dabrafenibu w monoterapii) oraz METRIC (badanie dla trametynibu w monoterapii), oszacowane metoda testu EQ-5D. Na podstawie wyników badania COMBI-V określono użyteczności stanu PFS oddzielnie dla terapii skojarzonej oraz VEM, a na podstawie badania COMBI-D dla DAB w monoterapii. W przypadku PPS założono taką samą wartość użyteczności niezależnie od stosowanej terapii. Wartość użyteczności określono w tym przypadku na podstawie metaanalizy sieciowej ww. badań.

W konsekwencji przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia wyniosły:

- 0,841 dla terapii skojarzonej w stanie PFS
- 0,793 dla DAB w stanie PFS
- 0,750 dla VEM w stanie PFS
- 0,691 dla wszystkich terapii w stanie PPS.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy w perspektywie wspólnej oraz NFZ (różniący je koszt z p. pacjenta występuje ze względu na współpłacenie za leczenie działań niepożądanych) w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla płatnika publicznego.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr		DAB+TRAM	DAB	VEM
Koszt leczenia [zł]	Bez RSS			
	Z RSS			
Koszt inkrementalny [zł]	Bez RSS			
	Z RSS			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALYG]				
ICUR [zł/QALYG]	Bez RSS	-	1 445 810	1 704 068
	Z RSS	-	243 265	270 433

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej inhibitorem BRAF i MEK w miejsce monoterapii inhibitorem BRAF jest droższe lecz skuteczniejsze w każdym z przedstawionych porównań. Oszacowany ICUR dla porównania DAB+TRAM vs DAB wyniósł ok. 1,45 mln zł/QALYG bez RSS i ok. 243 tys. zł/QALYG z RSS, a dla porównania DAB+TRAM vs VEM ok. 1,7 mln zł/QALYG bez RSS oraz ok. 270 tys. zł/QALYG z RSS. Wszystkie wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 zł/QALYG w roku 2016).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano progowe ceny zbytu netto przy założeniu, że koszt DAB jest stały, zmiana ceny dotyczy TRAM. Założenie to wynika z faktu, że DAB jest obecnie refundowany. Dla wariantu z RSS oszacowano progowe ceny zbytu netto opakowań tramety nibu (Mekinist), dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa). Przedstawiona przez wnioskodawcę cena dabrafenibu (Tafinlar) jest ceną z obwieszczenia, do której uwzględniono obowiązujący RSS.

Tabela 25. Cena progowa poszczególnych opakowań wnioskowanych leków z uwzględnieniem RSS

	Porównanie z VEM		Porównanie z DAB	
	Mekinist 0,5 mg x 30	Mekinist 2 mg x 30	Mekinist 0,5 mg x 30	Mekinist 2 mg x 30
Mekinist				
Tafinlar 50 mg x 28				
Tafinlar 50 mg x 120				
Tafinlar 75 mg x 28				
Tafinlar 75 mg x 120				

Dla wariantu bez RSS wnioskodawca przyjął założenie, że najpierw zostanie obniżona cena TRAM, a dopiero potem DAB. Przedstawiono wyjaśnienie, iż przy takim założeniu i wynikach obliczeń w każdym wariantcie scenariusza niezbędne jest obniżenie ceny progowej tramety nibu do zera. W kolejnym kroku obniżano cenę dabrafenibu.

Tabela 26. Cena progowa poszczególnych DAB i TRAM bez uwzględnienia RSS

	Porównanie z VEM	Porównanie z DAB
Mekinist	0	
Tafinlar 50 mg x 28	1 110,22	1 096,44
Tafinlar 50 mg x 120	4 758,10	4 699,02
Tafinlar 75 mg x 28	1 665,33	1 644,66
Tafinlar 75 mg x 120	7 137,15	7 048,53

W związku z wykazaniem wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii skojarzonej nad monoterapią inhibitorem BRAF w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Jednocześnie nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem w II linii leczenia tj. IPI, w związku z powyższym dla II linii leczenia **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Jednak wnioskodawca nie przedstawił analizy dla wnioskowanej technologii stosowanej w II linii leczenia.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W przedstawionej jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano parametry obejmujące:

- horyzont analizy (10-letni)
- współczynnik korekty dawki
- stopy dyskontowe
- koszty stanu PPS
- koszty II linii
- wartość HR dla przeżycia na DAB
- zmiana parametrów rozkładu log-normalnego dla krzywej przeżycia na terapii skojarzonej
- przeżycie pacjentów liczone wg krzywej Kaplana-Meiera.

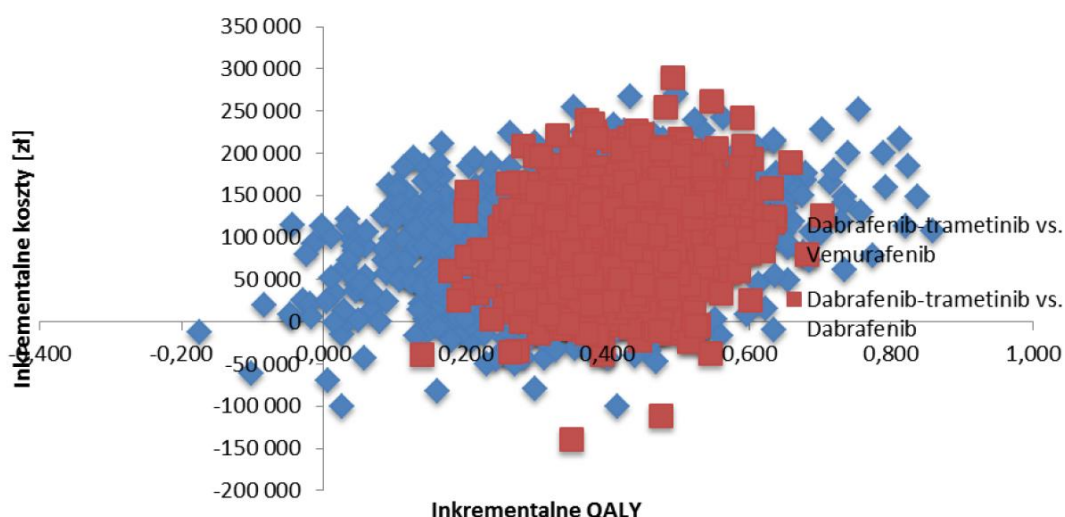
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała największy rozrzut wyników ICUR dla parametru dotyczącego skuteczności leczenia trapią skojarzoną. W przypadku przyjęcia wartości min z 95% przedziału ufności dla przeżycia całkowitego pacjentów na terapii DAB+TRAM wartość ICUR wzrosła o ok. 230% w porównaniu do VEM i o ok. 140% w porównaniu do DAB, a w przypadku uwzględnienia wartości max z 95% CI dla przeżycia całkowitego wartość ICUR zmalała o ok. 30% w porównaniu z VEM oraz o ok. -35% w porównaniu z DAB. Wyniki ICUR dla pozostałych testowanych parametrów przyjmowały mniejsze zakresy zmienności. W żadnym z testowanych scenariuszy nie uległo jednak zmianie wnioskowanie z analizy podstawowej na temat opłacalności terapii skojarzonej względem monoterapii. Szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 3.2 AE wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przekazano wyniki oszacowań analizy wrażliwości scenariusza, w którym założono 15- oraz 3- letni horyzont czasowy. 15-letni horyzont czasowy pełnił rolę dożywotniego, a 3-letni horyzont czasowy był horyzontem zbliżonym do czasu trwania badań. Żaden ze scenariuszy nie powodował zmiany wnioskowania z analizy. Spowodowały one zmianę wartości wskaźnika ICUR odpowiednio o -8% oraz -13% względem DAB i +14% oraz -28% względem VEM przy uwzględnieniu RSS. Natomiast bez uwzględnienia RSS zmiany wynosiły odpowiednio -25% oraz +27% względem DAB i -7% oraz +7% względem VEM.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości, w której zmianie podlegały: parametry rozkładów log-normalnych dla PFS i OS, wartości HR dla PFS i OS, uwzględnione w analizie koszty za wyjątkiem kosztu leków i kosztu podania, wartości dekrementów użyteczności stanu PFS dla poszczególnych leków oraz prawdopodobieństwa działań niepożądanych.

Wyniki tej analizy w perspektywie NFZ z RSS przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 8. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	Wniosek dotyczy całej populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry, podczas gdy w analizie uwzględniona jest tylko ta część pacjentów, która kwalifikuje się do I linii leczenia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak/Nie	Przedłożone analizy porównano z właściwym komparatorem dla I linii leczenia. Dodatkowo od 1 lipca komparatorami właściwymi dla wnioskowanej interwencji są również Opdivo i Keytruda (nivolumab oraz pembrolizumab), jednakże zostały one uwzględnione na liście refundacyjnej po dacie złożenia wniosku. Dla II linii leczenia nie wykonano porównania.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Przedstawiono wyniki w p. płatnika publicznego oraz wspólnej, aczkolwiek wyniki obu perspektyw są bardzo zbliżone.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Natomiast w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wykonano dodatkowe oszacowania dla horyzontu dożywotniego oraz horyzontu badań klinicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono analizę probabilistyczną wieloczynnikową oraz deterministyczną analizę jednoczynnikową.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę oparto na modelu centralnym, w którym podczas prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano błędów strukturalnych, jednakże należy podkreślić że przedstawiony model jest bardzo skomplikowany i nie pozwala na dokładną weryfikację w przewidzianym czasie analizy Agencji. W związku z tym, przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo wątpliwości budzi fakt, iż wartości wskaźnika ICUR dla horyzontu 3,15 i 20 letniego przekazane w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przyjmowała niejednorodny kierunek zmian, niekiedy sprzeczny dla wartości z RSS i bez RSS. Powyższe nie zostało wyjaśnione przez wnioskodawcę i może wiązać się z błędem w funkcjonowaniu modelu.

W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie o średniej masie ciała pacjentów równej 80,13 kg. Powyższe założenie przyjęto na podstawie masy ciała raportowanej w badaniu BREAK-3. Natomiast zgodnie z danymi Estymator Waga i nadwaga Polaków średnia waga osoby w wieku 50-60 lat wynosi ok 75 kg. W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano scenariusza uwzględniającego przyjętą inną średnią wagę.

W ramach pisma o niespełnieniu wymagań minimalnych wskazano, iż przedłożona wraz z wnioskiem AE nie spełnia § 5. ust.9 pkt 1 i 2 oraz *nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia) tj. w analizie uwzględnione zostały jedynie wartości cen leków zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia; nie uwzględniono natomiast rzeczywistych cen refundowanych leków, wynikających z zawartych dla nich umów podziału ryzyka – uwaga dotyczy przede wszystkim przyjętych cen dla komparatorów.* W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż *szczegóły umowy podziału ryzyka dla wemurafenibu (Zelboraf) pozostają nieznane. Na podstawie danych o wydatkach refundacyjnych NFZ można starać się przybliżyć efekt końcowy umowy podziału ryzyka, ale ostateczne, rzeczywiste koszty terapii tym lekiem pozostają nieznane. Wyliczony współczynnik ICUR obarczony był dużą niepewnością i miał charakter orientacyjny.* W opinii Agencji nieprzedstawienie wyników z uwzględnieniem rzeczywistych cen komparatorów stanowi poważne ograniczenie wiarygodności analizy. Należy bowiem zauważyć, iż powszechnie dostępne, publikowane co miesiąc dane DGL-NFZ uwzględniają faktycznie ponoszone przez płatnika koszty na refundacje leków, których uwzględnienie znacznie podniosłoby wiarygodność wnioskowania z przedłożonej analizy. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji rzeczywiste koszty dla NFZ refundacji inhibitorów BRAF są o ok 20%-30% niższe niż wynika to z Obwieszczenia o refundacji leków.

Agencja zwraca również uwagę, że porównanie wnioskowanej interwencji z przyjętymi w analizie komparatorami, które nie wykazywały kosztowej-efektywności przy proponowanych cenach zbytu netto, a do tego nie uwzględnienie ich rzeczywistych cen refundacji z komunikatów NFZ, może prowadzić do błędnych wniosków o opłacalności ocenianej technologii medycznej. W związku z tym należy przyjąć, że przedstawione przez wnioskodawcę wyniki ICUR są niedoszacowane.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę dyskusją dotyczącą ograniczeń wykonanej AE *za znaczne ograniczenie analizy można uznać krótki okres obserwacyjny dla przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-V. W badaniu tym mediana OS dla terapii skojarzonej nie została osiągnięta. Dobre dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych w okresie obserwacyjnym badania nie gwarantuje, że przebieg ekstrapolowanej krzywej będzie zgodny z rzeczywistym.* Twórcy ocenianej AE nie zidentyfikowali źródła danych lub metody pozwalającej na zmniejszenie niepewności oszacowania OS w horyzoncie analizy wykraczającym poza horyzont badania. Należy również zauważyć, że okres obserwacji w badaniu COMBI-V, uwzględnionego do modelowania wyników w AE, był o ok. 1/3 krótszy niż drugiego z badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej COMBI-D.

Dodatkowo w analizie wnioskodawca wykorzystał dane z marca 2013 r. pomimo dostępności danych z kwietnia 2014 oraz stycznia 2015. Fakt, iż nie wykorzystano danych ze stycznia 2015 wyjaśniono brakiem wyników

analizy RPSFTM dla OS z badania BRF113230, która skorygowałaby efekt cross-over występujący w badaniu. Nie podano natomiast wyjaśnienia czemu nie wykorzystano danych z kwietnia 2014.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla wnioskowanej interwencji Dalea 2014, Matter-Walstra 2015 oraz pCORD 2015. W modelu kanadyjskim oraz brytyjskim analogicznie jak w ocenianym przyjęto 3 stany tj. bez progresji, po progresji i zgon. W analizie ocenianej przez CADTH przyjęto horyzont 5 letni, tak jak w ocenianej AE, natomiast w analizach Dalea 2014 oraz szwajcarskiej Matter-Walstra 2015 przyjęto horyzont dożywotni, jednak wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone dla horyzontu czasowego równego 10 lat wskazują, iż założenie dotyczące przyjętego 5 letniego horyzontu w analizie wnioskodawcy jest konserwatywne. Na powyższe wpływa fakt, iż w krótszej perspektywie sumowane są wyższe efekty zdrowotne uzyskiwane w terapii wnioskowaną interwencją w stosunku do komparatorów. W brytyjskiej analizie Dalea 2014 koszty oszacowane zostały na podstawie danych literaturowych. W ocenianej AE wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż *nie odnaleziono polskich badań kosztowych pozwalających na określenie kosztu leczenia działań niepożądanych oraz opieki po progresji w populacji docelowej*. W związku z powyższym wykonanie oszacowań na podstawie danych publikowanych przez MZ oraz NFZ uznano za prawidłowe.

Wnioskodawca wykonał walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej wprowadzono inne wartości wejściowe do modelu sprawdzając poprawność zmian. W ramach analizy konwergencji wykonano przegląd analiz ekonomicznych. Natomiast w ramach walidacji zewnętrznej odniesiono się do wyników badań przedstawiając następujące wyjaśnienie: *Z uwagi na relatywnie krótki horyzont czasowy badań, konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia. Z uwagi na brak badań obserwacyjnych o długim horyzoncie nie było możliwości przeprowadzenia walidacji założeń dotyczących ekstrapolacji z danymi empirycznymi*. W związku z powyższym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na bardzo skomplikowaną strukturę dołączonego modelu oraz ograniczony czas analityczny Agencji nie przeprowadzono obliczeń własnych. Podkreślenia wymaga jednak fakt niewątpliwego niedoszacowania wyników analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, tj. zaniżone wartości ICUR, ze względu na uwagi opisane w rozdziałach powyżej.

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie przeprowadzono porównanie terapii skojarzonej DAB+TRAM vs VEM oraz vs DAB w monoterapii. Powyższe porównania zostały wykonane przy założeniu stosowania terapii skojarzonej w I linii leczenia. Zgodnie z przyjętymi kryteriami zatwierdzonego projektu PL stosowanie terapii DAB+TRAM możliwe jest niezależnie od linii leczenia. Powyższe zostało wskazane w piśmie wskazującym niezgodność analiz względem wymagań minimalnych, podkreślając jednocześnie konieczność dostarczenia analiz dla dalszych linii leczenia. W ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przekazał wyjaśnienie, iż otrzymał od MZ propozycję dotyczącą ograniczenia stosowania terapii DAB+TRAM do trzech pierwszych linii leczenia czerniaka skóry. Dodatkowo wskazano, iż zgodnie z ChPL Tafinlar oraz Mekinist w *chwili obecnej istnieją dowody wskazujące na skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej (badania kliniczne COMBI-D2, 13, 14, COM-BI-V1, Flaherty 2012, 15, 16) bądź pierwszej lub drugiej linii leczenia (badanie Flaherty 2012)*. Obecnie brak jest dowodów dowodzących skuteczności skojarzonej terapii dabrafenibem i trametynibem w trzeciej bądź w kolejnych liniach leczenia. W związku z powyższym zasadne byłoby przedstawienie analiz dla porównania DAB+TRAM z obecnie obowiązującą praktyką kliniczną w II linii leczenia. W związku z powyższym przekazane analizy nie spełniają wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

Zwrócono uwagę, iż w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano scenariusza uwzględniającego inną średnią wagę pacjenta, co przekłada się na uwzględnioną dawkę IPI. W analizie wrażliwości pomimo dostępności danych, nie uwzględniono także ceny dabrafenibu oraz wemurafenibu z potencjalnie funkcjonującym RSS (dane DGL-NFZ), a więc kosztu rzeczywiście ponoszonego przez płatnika. W związku z powyższym analiza kosztów odnosi się jedynie do kosztów oficjalnych, co znacznie ogranicza wiarygodność wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż w modelu nie wykorzystano danych ze stycznia 2015 z powodu braku *wyników analizy RPSFTM dla OS z badania BRF113230, która skorygowałaby efekt cross-over występujący w badaniu* Jednak nie przedstawiono wyjaśnienia czemu nie wykorzystano danych z kwietnia 2014.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii zarówno bez RSS jak i przy jego uwzględnieniu.

Agencja zwraca również uwagę, że porównanie wnioskowanej interwencji z przyjętymi w analizie komparatorami, które nie wykazywały kosztowej-efektywności przy proponowanych cenach zbytu netto, a do tego nie uwzględnienie ich rzeczywistych cen refundacji z komunikatów NFZ, może prowadzić do błędnych wniosków o opłacalności ocenianej technologii medycznej. W związku z tym należy przyjąć, że przedstawione przez wnioskodawcę wyniki ICUR są niedoszacowane.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar i Mekinist) dla pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Perspektywa

płatnika publicznego (NFZ)²

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym terapia skojarzona nie jest refundowana ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym terapia skojarzona jest finansowana ze środków publicznych w ramach wnioskowanego PL.

Wyniki przedstawiono dla 3 wariantów liczebności populacji stanowiących zakres tych oszacowań (w wariantcie prawdopodobnym uwzględniono populację określoną na podstawie danych epidemiologicznych, w wariantcie minimalnym na podstawie refundacji leku wemurafenib, a w maksymalnym na podstawie danych NFZ).

W scenariuszu istniejącym przyjęto udziały VEM i DAB odpowiednio na poziomie 30% i 70% w I roku oraz po 50% w II roku, na odstawie prognozy wnioskodawcy.

W scenariuszu nowym założono, że wnioskowana technologia refundowana będzie w ramach programu lekowego dla terapii skojarzonej leczenia neresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF 600 i wydawana pacjentom bezpłatnie. W zakresie udziałów w rynku przyjęto prognozę wnioskodawcy, w której założono, że w I roku udziały te wyniosą 50% dla terapii skojarzonej i po 25% dla monoterapii VEM i DAB, a w II roku 85% dla terapii skojarzonej i po 7,5% dla monoterapii.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania liczebności populacji w wariantcie podstawowym wykorzystano dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (kod ICD 10 C43). Przyjęto przy tym założenie o częstości występowania mutacji BRAF na poziomie 49% oraz odsetku chorych z czerniakiem w stopniu III i IV na poziomie 22,6%. Pozostałych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego przy szacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono, co uznano za podejście konserwatywne.

² Pomimo że w analizie opisano, iż uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, to wyniki przedstawiono w 2 wersjach: z p. NFZ i p. pacjenta – w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie tą pierwszą, jako istotną dla decydenta, z kolei p. pacjenta pominięto gdyż nie ponosi on istotnych kosztów w rozpatrywanym problemie decyzyjnym

W wariantach minimalnym przyjęto oszacowania populacji docelowej na podstawie danych o refundacji produktu Zelboraf (w oparciu o komunikaty NFZ dotyczące wielkości zrefundowanych opakowań leku, dawkę leku oraz czas stosowania). W wariantach maksymalnych oszacowań uwzględniono z kolei wielkość populacji docelowej przedstawioną przez NFZ dot. chorych leczonych wemurafenibem w 2014 r.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono niezmienną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy.

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj.:

- koszt leków (czas trwania terapii przyjęto na poziomie mediany PFS z badań klinicznych),
- koszt podania leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Sposób kalkulacji kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet koszty oraz zużycie zasobów były analogiczne jak w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min-max)	341 (321 – 409)	342* (322 – 410)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	171 (161 – 205)	290 (273 – 348)

*wzrost populacji wynika z zaokrąglenia do liczby całkowitej

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej za pomocą leków dabrafenib i trametytib w wariantach z RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o ok. 12,2 mln zł a w drugim roku o 21,4 mln zł. Natomiast w wariantach nieuwzględniającym RSS dodatkowe wydatki NFZ wyniosą od ok 70,8 mln zł w pierwszym roku do ok. 125,9 mln zł w kolejnym roku.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (zł)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Koszty leków	DAB+TRAM	0	0	0	0
	DAB				
	VEM				
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne		85 197 471	87 511 728	85 197 471	87 511 728
Scenariusz nowy					
Koszty leków	DAB+TRAM				
	DAB				
	VEM				
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne		155 963 343	213 415 776	97 419 443	108 914 914

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne					
Koszty leków	DAB+TRAM				
	DAB				
	VEM				
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne		70 765 872	125 904 049	12 221 971	21 403 187

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Szczegółowy komentarz zamieszczono w kolejnych rozdziałach.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	Zgodnie z długością obowiązywania 1-wszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	Tak	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Wnioskodawca oszacował zmiany w rynku na podstawie opinii ankietowanych ekspertów oraz zmian w innych krajach po wprowadzeniu wnioskowanej terapii do refundacji. Szczegółowy komentarz zamieszczono w kolejnym rozdziale
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założenia są zgodne z analizą AKL i AE, jednak nie uwzględniono jako komparatora ipilimumabu i refundowanych od 1 lipca 2016 niwolumabu i pembrolizumumu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Trudno oszacować wie kość sprzedaży wnioskowanych leków przede wszystkim ze względu na objęcie refundacją od 1 lipca 2016 NIVO i PEM, których wskazania refundacyjne częściowo pokrywają się z ocenianą technologią.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nie	Dla obu leków w analizie uwzględniono sprzedaż na poziomie ponad 2-krotnie wyższym niż deklarowana we wniosku wielkość dostaw w kolejnych latach.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Uwzględniono analizę wrażliwości dla liczebności populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął w obliczeniach wielkość populacji na poziomie 322, 341, 409 osób odpowiednio w wariancie minimalnym, podstawowym i maksymalnym AWB. Na podstawie danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA można wnioskować, że populacja docelowa wnioskowanej terapii będzie większa (443 osoby). Do ograniczeń modelu należy również zaliczyć uwzględnienie cen wemurafenibu i dabrafenibu bez RSS dla tych leków. Oszacowania populacji i rzeczywistych cen leków dla NFZ stanowią kluczowe parametry analizy wpływu na budżet, decydujące o jej wynikach.

Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące zmian podziału rynku po objęciu refundacją wnioskowanej technologii, która nie budzi większych zastrzeżeń. W przedstawionych analizach brakuje jednak argumentów na poparcie szacunków, że w scenariuszu aktualnym podział rynku w pierwszym roku będzie się kształtował na poziomie 70% dla wemurafenibu i 30% dla dabrafenibu. W związku z tym, że dane dostarczone przez NFZ potwierdzają znaczną przewagę udziału wemurafenibu w runku nad dabrafenibem w 2015 roku analitycy uznali takie oszacowanie za zasadne. Dane NFZ i opinie ekspertów potwierdzają, że w kolejnych latach refundacji (w scenariuszu aktualnym) udział dabrafenibu w rynku będzie wzrastał, a wemurafenibu malał, dlatego oszacowanie podziału rynku w II roku scenariusza aktualnego na poziomie po 50% dla obu leków jest również zasadny.

Ponadto koszt diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym uwzględnia monitorowanie stanu skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia, co w opinii NFZ nie może być rozliczane w ramach tego programu. Szczegółowe omówienie wspomnianej kwestii znajduje się w rozdziale 8 niniejszej AWA. W obliczeniach pominięto koszty dla płatnika wynikające z wyłączenia pacjentów z programu lekowego, a więc leczenie II linii i po progresji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawcy została przedstawiona analiza dla wariantu minimalnego oraz maksymalnego pod względem oszacowania populacji docelowej. Populacja w wariancie min oszacowano na 321 chorych (na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leku Zelboraf), a w wariancie maksymalnym na 409 chorych (na podstawie danych NFZ). Wyniki inkrementalne dla scenariuszy: podstawowego, minimalnego i maksymalnego przedstawia poniższa tabela:

Tabela 31 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – wydatki inkrementalne NFZ (zł)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	70 765 872	125 904 049	12 221 971	21 403 187
Scenariusz minimalny	66 725 849	118 716 188	11 524 219	20 181 279
Scenariusz maksymalny	84 877 541	151 011 014	14 659 197	25 671 271

W wariancie minimalnym AWB wnioskodawcy podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej DAB+TRAM w wariancie z RSS będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o ok. 11,5 mln zł w I roku oraz 20,2 mln zł w II roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą 66,7 mln zł i 118,7 mln zł odpowiednio.

W wariancie maksymalnym AWB wnioskodawcy podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej DAB+TRAM w wariancie z RSS będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o ok. 14,7 mln zł w I roku oraz 25,7 mln zł w II roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą 84,9 mln zł i 151,0 mln zł odpowiednio.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z zastrzeżeniami analityków do wielkości populacji i cen leków przyjętych w modelu wnioskodawcy, przeprowadzono ponowne oszacowania wyników analizy wpływu na budżet. Oszacowania populacji dokonano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych wemurafenibem i dabrafenibem w 2015 roku oraz oszacowania wnioskodawcy dotyczącego udziału poszczególnych leków w rynku (szczegółowe omówienie założeń znajduje się w rozdziale 6.1.1)

Tabela 32. Populacja docelowa – oszacowanie analityków AOTM

Populacja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok*	II rok	I rok	II rok
Pacjenci leczenia VEM	310	222	111	33
Pacjenci leczenia DAB	133	222	111	33
Łącznie – pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	443	443	444**	443
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	-	-	222	377

*pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku obliczono jako sumę liczby pacjentów przyjmujących wemurafen b i dabrafenib według danych NFZ za 2015 rok, natomiast podziału na pacjentów korzystających z poszczególnych leków dokonano na podstawie szacunkowego podziału rynku według wnioskodawcy.

**wzrost populacji wynika z zaokrąglenia do liczby całkowitej

Poniższa tabela prezentuje ceny leków obliczone przy uwzględnieniu RSS na podstawie danych pochodzących z komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2015. Ze względu na brak danych dotyczących refundacji opakowania dabrafenibu 50 mg x 120 tabletek oraz jednakowy koszt za mg dabrafenibu we wszystkich innych dostępnych opakowaniach przyjęto, że koszt dawki dziennej po uwzględnieniu RSS dabrafenibu kształtuje się na poziomie ██████████

Tabela 33. Koszt dawki dabrafenibu i wemurafenibu w monoterapii na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia i komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2015 (zł)

	Wysokość limitu finansowania	Efektywna cena dla NFZ zgodnie z komunikatem DGL	Koszt za dawkę dzienną bez RSS
Tafinlar 50 mg x28 kaps	5 386,43	██████████	██████████
Tafinlar 50 mg x120 kaps	23 084,71	██████████	██████████
Tafinlar 75 mg x28 kaps	8 079,65	██████████	██████████
Tafinlar 75 mg x120 kaps	34 627,06	██████████	██████████
Tafinlar (ogółem)		██████████	
Zelboraf 240 mg x56 tabl.	9412,20	██████████	██████████

Wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez analityków Agencji (przy uwzględnieniu populacji docelowej w oparciu o dane NFZ i rzeczywistych cen dabrafenibu i wemurafenibu dla płatnika) wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej za pomocą leków dabrafenib i tramety nib w wariantcie z RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o ok. 29,3 mln zł a w drugim roku o 52,5 mln zł. W wariantcie nieuwzględniającym propozycji RSS dodatkowe wydatki NFZ wyniosą od ok. 105,5 mln zł w pierwszym roku do ok. 188,4 mln zł w kolejnym roku. Koszty te przewyższają wyniki dla scenariusza maksymalnego wnioskodawcy.

Tabela 34 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji (zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków	DAB+TRAM	0	0	0
	DAB	██████████	██████████	██████████
	VEM	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	82 958 161	84 677 306	82 958 161	84 677 306
Scenariusz nowy				
Koszty leków	DAB+TRAM	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	DAB				
	VEM				
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne		188 438 714	273 097 636	112 211 465	137 176 212
Koszty inkrementalne					
Koszty leków	DAB+TRAM				
	DAB				
	VEM				
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne		105 480 552	188 420 330	29 253 304	52 498 906

Poza wskazanym powyżej ograniczeniem weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

6.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo, chociaż zawiera znaczne ograniczenia. Dotyczą one przede wszystkim niedoszacowania wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz nieuwzględnienia obowiązującego RSS dla przyjętych w analizie komparatorów wemurafenibu i dabrafenibu. Ponadto, podobnie jak w AKL i AE nie uwzględniono jako komparatora leków stosowanych aktualnie w II linii leczenia, tj. ipilimumabu.

W AWB przyjęto koszt leków uzależniony od czasu trwania terapii, a więc do momentu progresji choroby. Ze względu na prawdopodobnie znaczny wpływ tego parametru na wyniki analizy oraz niepewność związaną z długością mediany PFS parametr ten należało przetestować w analizie wrażliwości.

Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania terapii zaawansowanego czerniaka w Polsce oraz uzasadnienia dla przyjętych w ramach obliczeń wartości poszczególnych parametrów. Większość z nich została oszacowana na podstawie odnalezionych publikacji źródłowych, m.in.: KRN, opracowań naukowych, publikacji epidemiologicznych, komunikatów NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące kosztów terapii skojarzonej przedstawione w AWB dwukrotnie przewyższają koszty terapii zadeklarowanej we wniosku refundacyjnym, co może świadczyć o niespójności przyjętych założeń dotyczących przyszłych udziałów w rynku, lub zadeklarowaniu zbyt małych dostaw względem oszacowań populacyjnych.

W AWB i obliczeniach przeprowadzonych przez analityków przyjęto, że cała populacja pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF będzie leczona dabrafenibem, wemurafenibem lub terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem, chociaż warto mieć na uwadze prawdopodobne przejęcie przez objęte refundacją w omawianym wskazaniu od 1 lipca 2016 r: pembrolizumab i niwolumab części rynku inhibitorów BRAF. Treść przedmiotowego PL dla tych leków nie wyklucza ich stosowania w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF. Na chwilę obecną trudno jest jednak oszacować odsetek pacjentów z mutacją BRAF, u których będą one stosowane w I linii leczenia.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono innych poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedłożoną analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. Redukcji kosztów wnioskodawca przewiduje w obniżeniu kosztów refundacji trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu w związku z wygasaniem ich ochrony patentowej i przewidywanym wprowadzeniem tańszych zamienników do grup limitowych dla tych leków. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR, z uwzględnieniem wydatków inkrementalnych obliczonych przez analityków Agencji.

Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej [zł]

Parametr	Wydatki płatnika publicznego [zł]			
	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wydatki inkrementalne AWB – oszacowanie Agencji	105 480 552	188 420 330	29 253 304	52 498 906
Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania – scenariusz minimalny	118 046 081	118 046 081	118 046 081	11 804 6081
Różnica – scenariusz minimalny	-12 565 529	70 374 249	-88 792 777	-65 547 175
Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania – scenariusz minimalny	132 416 714	132 416 714	132 416 714	132 416 714
Różnica – scenariusz maksymalny	-26 936 162	56 003 616	-103 163 410	-79 917 808

Uzyskane oszczędności pokrywają wykazane w AWB wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Nie są jednak wystarczające do pokrycia wydatków inkrementalnych w przypadku nie uwzględnienia RSS. Zaproponowane rozwiązania nie wykraczają poza budżet na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego dla terapii skojarzonej DAB+TRAM jest bardzo zbliżona do obecnie obowiązujących programów lekowych dla DAB i VEM. Podstawowe różnice dotyczą:

- braku ograniczenia terapii DAB+TRAM do I linii (DAB i VEM są refundowane wyłącznie w I linii leczenia chorych);
- ograniczenia kryteriów kwalifikacji pacjentów w stanie zaawansowania IIIC i IV (dla DAB i VEM III-IV ogółem), co jest zgodne z badaniami klinicznymi dla terapii skojarzonej;
- mniejszej częstości wykonywania badań w zakresie monitorowania leczenia, co 8-10 tyg. (dla DAB i VEM badania wykonywane są co 6-10 tyg.).

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku części badań wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia, takich jak: oznaczanie stężenia dehydrogenazy mleczanowej, aktywności fosfatazy zasadowe czy stężenia elektrolitów nie ma odpowiednich odniesień w kryteriach kwalifikacji do leczenia, tj. nie zostało określone przy jakich wartościach ocenianych parametrów można rozpocząć terapię wnioskowaną technologią medyczną.

W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego warto jest dodać zapis ograniczający możliwość stosowania tej terapii po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF, na co wskazują zarówno eksperci kliniczni (ankieta przeprowadzona przez wnioskodawcę), jak i wyniki badań klinicznych. W publikacji Johnson 2014 wykazano bowiem, że w związku z rozwojem oporności w wyniku ominięcia inhibicji BRAF na szlaku sygnałowym MAPK, ponowna terapia inhibitorem BRAF lub dodanie inhibitora MEK nie przynosi tak korzystnych efektów terapeutycznych jak zastosowanie tych leków po pierwszy.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami [Rutkowski 2015a]. Z tego względu eksperci kliniczni podkreślają aby nie ograniczać refundacji dla terapii celowanych molekularnie wyłącznie do I linii leczenia systemowego czerniaka skóry. Biorąc po uwagę dowody naukowe przedstawione dla wnioskowanej terapii skojarzonej DAB+TRAM, dwa podstawowe badania rejestracyjne (COMBI-D i COMBI-V) przeprowadzone zostały na populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia). Natomiast przedstawione w ramach uzupełnienia wyników badanie I/II fazy Flaherty 2012 dotyczyło populacji chorych zarówno wcześniej leczonych (chemio- i immunoterapią) jak i nieleczonych. Jednakże, wnioskowana terapia skojarzona została zarejestrowana ostatecznie bez ograniczenia co do linii leczenia.

Warto również zwrócić uwagę na proponowane zapisy dotyczące monitorowania leczenia: „przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna)”. W opinii NFZ badanie to nie będzie mogło być rozliczane w ramach ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie programu lekowego, ponieważ wykonywane jest po zakończeniu leczenia, a tym samym po zakończeniu udziału pacjenta we wnioskowanym programie lekowym. Zasadne jest w związku z tym rozważenie zmian w zakresie tego zapisu w programie lekowym.

Rozważyć można również zasadność proponowanego cyklu leczenia pacjenta o długości 30 dni.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem, (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) we wskazaniu „leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17 czerwca 2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „dabrafenib” i „trametytib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne, w których zwracano uwagę na wyższą skuteczność kliniczną terapii skojarzonej nad monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem. W jednej opinii wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W trakcie kontrolnego wyszukania przeprowadzonego w dniu 1 lipca 2016 odnaleziono dodatkowo trzecią rekomendację pozytywną. We wrześniu 2016 r. planowane jest wydanie rekomendacji Scottish Medicines Consortium dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla dabrafenibu i trametytibu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600	<p>Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 pod warunkiem zapewnienia przez producenta ceny leków uzgodnionej w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów NICE wykazano, iż terapia skojarzona trametytibem i dabrafenibem charakteryzuje się większą efektywnością kliniczną w porównaniu z monoterapią inhibitorami BRAF (dabrafenib lub wemurafenib). Biorąc pod uwagę obliczenia wykonane przez analityków NICE stwierdzono, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem jest kosztowo-efektywna.</p> <p>Stwierdzono, iż dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem spełnia obecnie kryteria leku stosowanego u schyłku życia, oferującego poprawę przeżycia całkowitego. Wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów i duże znaczenie dostępności nowej terapii skojarzonej, która opóźnia progresję choroby oraz poprawia jakość życia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.</p>
pCODR 2015	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600	<p>pCODR Expert Review Committee (pERC) wydał pozytywną decyzję dotyczącą refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do akceptowalnego poziomu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano wyższą skuteczność kliniczną (całkowity OS oraz PFS, stabilna jakość życia przy akceptowalnym poziomie toksyczności) terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w porównaniu do monoterapii dabrafenibem oraz wemurafenibem. pERC oceniła terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem, jako zgodną z oczekiwaniami pacjentów w zakresie redukcji objawów choroby (korzyści z leczenia przewyższyły w ich opinii jego negatywne aspekty wynikające z działań niepożądanych). Z drugiej strony zauważono, że rozważany w analizie koszt terapii nie może zostać uznany za efektywny kosztowo</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PTAC 2015	Leczenie nieresekcyjnego (stopień III) lub przerzutowego (stopień IV) czerniaka z mutacją BRAF V600	Wydano pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem . <u>Uzasadnienie:</u> Brak dostępu do pełnej treści uzasadnienia.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Tafinlar			Mekinist		
Austria	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem (również monoterapii dabrafenibem)	nie	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem	nie
Belgia	0%	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Bułgaria	0% ³	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem) ⁴	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Chorwacja	0%	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem) ⁵	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Cypr	0% ⁶	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Czechy	0%	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	tak
Dania	100% ⁷	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem (również monoterapii dabrafenibem)	tak	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem	nie
Estonia	0% ⁸	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Finlandia	0%	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Francja	0% ⁹	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie

³ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 120 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

⁴ Refundacja monoterapii dabrafenibem dla opakowania Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

⁵ Brak w obrocie: Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

⁶ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 120 kaps. i Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

⁷ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

⁸ W obrocie tylko: Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

⁹ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Tafinlar			Mekinist		
Grecja	0% ¹⁰	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Hiszpania	0% ¹¹	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Holandia	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (również monoterapii dabrafenibem)	tak ¹²	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem	tak
Irlandia	0% ¹³	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Islandia	0%	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Liechtenstein	brak leku w obrocie	nie dotyczy – brak leku w obrocie	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	brak leku w obrocie
Litwa	0% ¹⁴	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Luksemburg	0%	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Łotwa	0% ¹⁵	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Malta	0%	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	0% ¹⁶	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Niemcy	100% ¹⁷	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (również monoterapii dabrafenibem)	nie	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem	nie
Norwegia	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (również monoterapii dabrafenibem)	tak	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem	tak
Portugalia	0% ¹⁸	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie

¹⁰ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 120 kaps. i Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

¹¹ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 120 kaps. i Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

¹² Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę brak RSS dla Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

¹³ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

¹⁴ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

¹⁵ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

¹⁶ Brak w obrocie: Mekinist 0,5 mg x 30 tabl.

¹⁷ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

¹⁸ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Tafinlar			Mekinist		
Rumunia	0% ¹⁹	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Słowacja	0% ²⁰	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Słowenia	0% ²¹	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	0% ²²	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Szwajcaria	0% ²³	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Szwecja	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (również monoterapii dabrafenibem)	tak	100%	zgodnie z rejestracją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem	tak
Węgry	0% ²⁴	nie dotyczy – lek nierefundowany	nie	0%	nie dotyczy, lek nierefundowany	nie
Wielka Brytania	0% ²⁵	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Włochy	0% ²⁶	lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (refundacja tylko monoterapii dabrafenibem)	nie	brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem jest finansowana w sześciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich sześciu krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości tych krajów (oprócz Niemiec i Austrii) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Wśród siedmiu krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, żaden nie refunduje terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem.

¹⁹ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

²⁰ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

²¹ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

²² Brak w obrocie: Mekinist 0,5 mg x 30 tabl.

²³ Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę poziom refundacji dla Tafinlar 50 mg x 28 kaps. wynosi 100%, co jest sprzeczne z informacją na temat braku refundacji leku we wnioskowanym wskazaniu.

²⁴ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

²⁵ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 120 kaps. i Tafinlar 75 mg x 120 kaps.

²⁶ Brak w obrocie: Tafinlar 50 mg x 28 kaps. i Tafinlar 75 mg x 28 kaps.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dziedzinie onkologii klinicznej
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<p>Poprawę przeżyć w grupie chorych na czerniaka w stopniu uogólnionym osiągnięto dopiero dzięki nowej generacji leków immunologicznych oraz inhibitorom kinazy tyrozynowych jak inhibitory BRAF oraz inhibitory MEK. Wemurafenib i dabrafenib są silnymi selektywnymi inhibitorami kinazy BRAF V600 i mają zastosowanie w guzach, w których wykryto mutację BRAF, co występuje u ok. 50% guzów czerniaka złośliwego. Ryzykiem w tej terapii jest wystąpienie wtórnej oporności, co skutkuje brakiem odpowiedzi na w/w leczenie. Oporność ta spowodowana jest ominięciem zablokowanego szlaku przewodzenia. Stąd tak istotne jest udaremnienie w/w poprzez zastosowanie jednocześnie dodatkowego leku hamującego inną kinezę - MEK.</p> <p>Terapia skojarzona połączenia inhibitora BRAF (dabrafenib) z inhibitorem MEK (trametytib) w porównaniu do zastosowania samego inhibitora BRAF wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi klinicznych oraz ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu zaawansowanego czerniaka. Istotne jest, że ta terapia nie zwiększa toksyczności leczenia. Po raz pierwszy korzyści z w/w połączeń przedstawiono na ASCO 2014 na podstawie analizy badań COMBI-d, COMBI-v, i co BRIM. Mediana przeżyć dzięki w/w połączeniom wydłużyła się do ok. 19-20 miesięcy, lepszy profil toksyczności. W/w dane uzasadniają zastosowanie w/w technologii.</p>
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Brak uzasadnienia.
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<p>Stanowisko zgodne z uzasadnieniem przedstawionym w pierwszym wierszu. Ponadto istotne jest, żeby w grupie chorych, którzy nie mają szans na wyleczenie z powodu zaawansowanej choroby stworzyć szansę na jak najdłuższe przeżycie, pod warunkiem utrzymania dobrego komfortu leczenia. Dla chorych z mutacją BRAF aktualnie mamy możliwość zastosowania leków z grupy inhibitorów BRAF (wemurafenib, dabrafenib) przez co wpływamy na możliwość przedłużenia PFS, a tym samym OS u tych chorych. W sytuacji zaistniałych możliwości jeszcze lepszej poprawy tych wyników zwłaszcza w zakresie wydłużenia OS (o 6,4 miesiąca – badanie COMBI-D) i PFS o 3,6 miesiąca (Flaherty 2012) i nie zwiększaniu toksyczności leczenia. Połączenie dabrafenibu z trametinibem wg. mojej oceny powinno być wprowadzenie do terapii zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF w pierwszej linii leczenia.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii przedstawiciela organizacji pacjentów terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ jest ona następnym przełomem w leczeniu czerniaka. Terapia jest nadzieją na przedłużenie życia osobom chorym na czerniaka i zachowanie aktywności fizycznej. Najważniejszą zaletą terapii skojarzonej w stosunku do obecnie finansowanych terapii jest przedłużenie życia przy jednoczesnej redukcji skutków ubocznych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.05.2016, znak PLA. 4600.137.2016.PB.4 (data wpływu do AOTMiT 05.05.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib). Technologia ta nie podlegała dotychczas ocenie w Agencji, jednak dabrafenib stosowany w monoterapii był już oceniany w 2014 r. i uzyskał pozytywną rekomendację.

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

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%). 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.

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów odporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto inhibitory BRAF stosowane w monoterapii: wemurafenib i dabrafenib. Zgodnie z opinią ekspertów, wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków u chorych na zaawansowanego czerniaka wybrane komparatory odpowiadają praktyce klinicznej. Jednakże, w związku z tym, że program lekowy, w ramach którego ma być refundowana terapia skojarzona nie ogranicza możliwości jej zastosowania do I linii leczenia, koniecznym było również przedstawienie analizy porównawczej względem leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia, tj. przede wszystkim jako komparator w II linii leczenia należało przyjąć ipilimumab, będący praktyką kliniczną w tym wskazaniu. Wnioskodawca nie uwzględnił jednak tego komparatora w swoich analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak analizy HTA dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej w kolejnych liniach leczenia. Przedstawione zostały jedynie wyniki porównań dla zastosowania DAB+TRAM vs monoterapii inhibitorem BRAF w I linii leczenia, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie ogranicza populacji docelowej do tego wskazania. W związku z tym należy uznać, że nie przedstawiono dowodów na zasadność stosowania wnioskowanego leczenia w kolejnych liniach terapii zaawansowanego czerniaka.

Analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii DAB lub VEM, jednak nie we wszystkich badaniach wynik był istotny statystycznie. Różnice w medianie OS obserwowano na poziomie od 5 do 6 miesięcy względem DAB, natomiast w badaniu COMBI-V nie oszacowano tej różnicy dla porównania z VEM ze względu na niezakończoną analizę danych.

W zakresie jakości życia ocenianej w badaniach klinicznych przedstawionych przez wnioskodawcę w większości wykazano poprawę wyników po zastosowaniu terapii skojarzonej vs monoterapii inhibitorem BRAF,

przy czym więcej różnic istotnych statystycznie i klinicznie było dla porównania z VEM. Warto jednak zwrócić uwagę, że większość otrzymanych wyników miała charakter małych lub umiarkowanych zmian, a dla wnioskowanej terapii wykazano również istotne statystycznie różnice w pogorszeniu jakości życia vs monoterapii w zakresie nasilonych nudności oraz wymiotów (vs DAB), czy zaparcie (vs VEM).

Analiza bezpieczeństwa

Do działań niepożądanych leczenia skojarzonego trametytibem i dabrafenibem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: zakażenie układu moczowego, zapalenie nosogardzieli, neutropenia, zmniejszony apetyt, ból i zawroty głowy, nadciśnienie, krwotoki, kaszel, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, suchość skóry, świąd, wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, bóle stawów, mięśni i bóle w kończynie oraz uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe i gorączka. Spośród tych działań niepożądanych wnioskowanej technologii gorączka, biegunka, dreszcze, obrzęki, zaburzenia enzymów wątrobowych oraz wysypka trądzikopodobna występują istotnie statystycznie częściej niż w przypadku monoterapii DAB.

Podkreślaną zaletą terapii DAB+TRAM jest natomiast redukcja skórnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią inhibitorami BRAF, tj. występowania brodawczaka skóry, raka kolczystokomórkowego czy hiperkeratozy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem (Tafinlar i Mekinist) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach nowego programu lekowego.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem jest droższa i skuteczniejsza w stosunku do terapii wemurafenibem oraz w stosunku do monoterapii dabrafenibem. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR w wariancie uwzględniającym RSS wyniosła 243 265 zł/QALYG dla porównania vs DAB oraz 270 433 zł/QALYG dla porównania vs VEM. Obie wartości znacznie przekroczyły próg opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy jest nieuwzględnienie w przypadku przyjętych komparatorów kosztów faktycznie ponoszonych przez płatnika, które są powszechnie dostępne w publikowanych danych NFZ-DGL. Powyższe zostało wskazane w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, jednak nie zostało uzupełnione przez wnioskodawcę. W związku z powyższym Agencja zwraca również uwagę, że porównanie wnioskowanej interwencji z przyjętymi w analizie komparatorami, które nie wykazywały kosztowej-efektywności przy proponowanych cenach zbytu netto, a do tego nie uwzględnienie ich rzeczywistych cen refundacji z komunikatów NFZ (niższych o ok. 20-30% względem cen oficjalnych), może prowadzić do błędnych wniosków o opłacalności ocenianej technologii medycznej. W związku z tym należy przyjąć, że przedstawione przez wnioskodawcę wyniki ICUR są niedoszacowane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo, chociaż zawiera znaczne ograniczenia. Dotyczą one przede wszystkim niedoszacowania wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz nieuwzględnienia obowiązującego RSS dla przyjętych w analizie komparatorów wemurafenibu i dabrafenibu. Ponadto, podobnie jak w AKL i AE nie uwzględniono jako komparatora leków stosowanych aktualnie w II linii leczenia, tj. ipilimumabu.

Skorygowane przez analityków Agencji obliczenia (przy uwzględnieniu populacji docelowej w oparciu o dane NFZ i rzeczywistych cen dabrafenibu i wemurafenibu dla płatnika) wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej za pomocą leków dabrafenib i trametytib w wariancie z RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o ok. 29,3 mln zł a w drugim roku o 52,5 mln zł. W wariancie nieuwzględniającym propozycji RSS dodatkowe wydatki NFZ wyniosą od ok. 105,5 mln zł w pierwszym roku do ok. 188,4 mln zł w kolejnym roku. Koszty te przewyższają wyniki dla scenariusza maksymalnego wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego dla terapii skojarzonej DAB+TRAM jest bardzo zbliżona do obecnie obowiązujących programów lekowych dla DAB i VEM. W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego warto jest dodać zapis ograniczający możliwość stosowania tej terapii po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF, na co wskazują zarówno eksperci kliniczni (ankieta przeprowadzona przez wnioskodawcę), jak i wyniki badań klinicznych.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami. Z tego względu eksperci kliniczni podkreślają aby nie ograniczać refundacji dla terapii celowanych molekularnie wyłącznie do I linii leczenia systemowego czerniaka skóry. Jednakże, biorąc po uwagę dowody naukowe przedstawione dla wnioskowanej terapii skojarzonej DAB+TRAM, dwa podstawowe badania rejestracyjne (COMBI-D i COMBI-V) przeprowadzone zostały na populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia), a jedynie przedstawione w ramach uzupełnienia wyników badanie I/II fazy Flaherty 2012 dotyczyło populacji chorych zarówno wcześniej leczonych (chemio- i immunoterapią) jak i nieleczonych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne, w których decyzje uzasadniono wyższą skutecznością terapii skojarzonej nad monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem (NICE 2016, pCODR 2015 oraz PTAC 2015), przy czym w dokumencie kanadyjskiej organizacji pCODR zwracano uwagę na brak efektywności kosztowej ocenianej interwencji.

Uwagi dodatkowe

Od 1 lipca 2016 r. w tym samym wskazaniu, lecz bez ograniczenia do populacji z mutacją BRAF objęte refundacją zostały 2 nowe leki: niwolumab oraz pembrolizumab, będące leczeniem immunologicznym anty-PD1. Fakt ten ma znaczący wpływ na kształt analizy i wnioskowanie z niej.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Daud 2015	Daud A., Updated overall survival (OS) results for BRF113220, a phase I–II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;9036.
Flaherty 2012	Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:1694-1703.
Flaherty 2014	Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. Updated overall survival (OS) for BRF113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32.
Grob 2015	Grob J.J., Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 16(13): 1389-98
Long 2014	Long G.V, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;371:1877-1888.
Long 2015	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2015.
Robert 2015	Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:30-39.
Schadendorf 2015	Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. <i>European journal of cancer</i> 2015;51:833-840.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EDF, EADO i EORTC 2012	Update of the Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma, EDF 2012
ESMO 2015	Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., et al. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", <i>Annals of Oncology</i> , 2015, 26 (suppl. 5), 126-132
NCCN 2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Melanoma, version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf [dostęp: 16.06.2016]
NCI 2016	Melanoma treatment (PDQ®) – Health Professional Version; http://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq [dostęp: 16.06.2016]
NICE 2015	NICE Guideline NG14, Melanoma: assessment and management, czerwiec 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853 [dostęp: 16.06.2016]
NICE 2016	NICE, Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma, Technology appraisal guidance, https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602913532101 [dostęp: 01.07.2016]
pCODR 2015	pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_metmelanoma_fn_rec.pdf [dostęp: 17.06.2016]
PTAC 2015	PTAC minutes 2015, https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf [dostęp: 17.06.2016]
PTOK 2014	Wytyczne PTOK. Aktualizacja 2014. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniaki skóry. Tom 1. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_internet10-2014.pdf (dostęp 16.06.2016)
Rutkowski 2015a	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. <i>Oncol Clin Pract</i> 2015; 11: 216–231

Pozostałe publikacje

ChPL Mekinist	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist (11.2015)
ChPL Tafinlar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar (11.2015)
Dalea 2014	Delea T.E. et al., Cost-utility analysis of dabrafenib/trametinib combination (d+t) for BRAF600 mutation-positive metastatic melanoma (mm) from the United Kingdom (UK) National Health Service (NHS) perspective, Value In Health 17 (2014):A88
EMA 2014	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002643/WC500165969.pdf
EMA CHMP 2015	CHMP authorization summary of positive opinion on Mekinist, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002643/WC500190461.pdf [dostęp: 17.06.2016]
FDA 2013	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm380573.htm pdf
FDA 2013a	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000RiskR .
FDA 2013b	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/202806Orig1s000RiskR.pdf
Johnson 2014	Johnson D. B et al., Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK Inhibition (Trametinib) in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Experiencing Progression With Single-Agent BRAF Inhibitor, J Clin Oncol 2014 32:3697-3704
Keytruda 2015	AWA dla leku Keytruda (pembrolizumab) nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_[pembrolizumab]_czerniak_2015.12.30.pdf [dostęp: 1.07.2016]
Matter-Walstra 2015	Matter-Walstra K. et al., A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-mutated melanoma in the Swiss setting, Br J Dermatol 2015
Opdivo 2015	AWA dla leku Opdivo (niwolumab) nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/155/AWA/155_OT_4351_52_%20Opdivo_AWA_2015.12.30.pdf [dostęp: 1.07.2016]
Rekomendacja 121/2012	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.
Rekomendacja 170/2014	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.
Rutkowski 2015	Rutkowski P., Świtaj T., Czerniaki i inne nowotwory skóry, [w:] Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.), Onkologia kliniczna, tom II, Gdańsk 2015, 837-875.
Stanowisko RP 131/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012, z dnia 26 listopada 2012 r.
Stanowisko RP 216/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014, 217/2014, 218/2014, 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015

Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® stosowanej w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2015

Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar® i Mekinist® w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600, [REDACTED], Warszawa 2016; zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia nr PLR.4600.9(2).2016.MR