



## **Rekomendacja nr 44/2016**

**z dnia 22 lipca 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie 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 (tramety nib), tabl.  
powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813; Mekinist (tramety nib),  
tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851, w ramach  
programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią  
dabrafenibem i tramety nibem”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** 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 (tramety nib), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813
- Mekinist (tramety nib), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib nie jest zasadne.

Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okresu obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i *Flaherty 2012*. Brak jest wiarygodnych



dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitorem BRAF jest wręcz wątpliwa.

Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości progu opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami. W analizie nie przedstawiono wariantu uwzględniającego rzeczywiste ceny komparatorów, dla których – jak wskazują obliczenia analityków - otrzymany wynik byłby jeszcze wyższy. Ponadto, analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku uwzględnienia wartości przeżycia całkowitego z dolnego zakresu przedziału ufności, nastąpiłby znaczny wzrost wartości ICUR - nawet o 230%.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach o 70,7 mln zł i 125,9 mln zł, a w przypadku uwzględnienia RSS o 12,2 mln zł i 21,4 mln zł. Należy podkreślić, że z uwagi na nieuwzględnienie rzeczywistych cen komparatorów oraz niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może być znacznie wyższy.

Proponowana terapia nie jest refundowana w żadnym kraju o zbliżonym PKB *per capita* do Polski.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib), dla których proponowana cena zbytu netto wynosi:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Proponowana grupa limitowa dla leku Tafinlar to: 1136.0, *Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib*, a dla leku Mekinist: nowa grupa limitowa. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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.

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, ale wnioskowane wskazanie dotyczy stopnia III, wskazującego na nieresekcyjne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz stopnia IV – wskazującego na przerzuty w narządach odległych.

Oceniany lek ma być stosowany u pacjentów z mutacją BRAF V600. Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF, z czego najczęstsza jest mutacja V600E, która prowadzi do ponad 10-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz. 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.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 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. 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 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti i wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z mutacją w genie BRAF, w zaawansowanej postaci czerniaka (stopień zaawansowania IIIc i IV) oprócz terapii skojarzonej dabrafenib+tramety nib (DAB+TRAM) zalecanymi do stosowania lekami są przede wszystkim: monoterapia wemurafenibem (WEM) lub dabrafenibem (DAB) (inhibitory BRAF), tramety nibem lub cobimety nibem (inhibitor MEK), immunoterapia (ipilimumab, pemrolizumab lub niwolumab) oraz dakarbazyna, której skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona.

W Polsce, w ramach programów lekowych, finansowane ze środków publicznych są: ipilimumab (B59 - *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*), wemurafenib (B48 - *Leczenie czerniaka skóry*) i dabrafenib (B72 - *Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem*), a od pierwszego lipca 2016 r. również niwolumab i pembrolizumab (B59 - *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Tramety nib 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), który jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF. Tramety nib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600.

Zarejestrowane wskazanie dabrafenibu dotyczy stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Zarejestrowanym wskazaniem tramety nibu jest stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii tramety nibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia skojarzonego dabrafenibu i trametynibu. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego stanowią nieznaczące zawężenie wskazania rejestracyjnego, m.in. w zakresie stopnia sprawności (0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG).

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej dabrafenibu z trametynibem uwzględniono trzy pierwotne badania kliniczne z randomizacją:

- COMBI-V – wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*, RCT) otwarte, porównujące DAB+TRAM (N=352, mediana okresu obserwacji 11 m-cy) vs WEM (N=352; mediana okresu obserwacji 10 m-cy); 3/5 pkt. w skali Jadada;
- COMBI-D - wieloośrodkowe RCT, porównujące DAB+TRAM (N=211, mediana okresu obserwacji dla OS: 20 m-cy) vs. DAB (N=211, mediana okresu obserwacji dla OS: 16 m-cy), 5/5 pkt. w skali Jadada;
- *Flaherty 2012* – wieloośrodkowe RCT, otwarte, porównujące DAB+TRAM (N=54, dawka TRAM jak w programie lekowym, tj. 2 mg/d), DAB+TRAM (N=54, dawka TRAM 1 mg/d) i DAB (N=54); mediana okresu obserwacji 14,1 m-ca; 2/5 pkt. w skali Jadada.

Wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Skuteczność

##### DAB+TRAM vs DAB

W badaniu COMBI-D zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie:

- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS):
  - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*, HR): (95% CI) = 0,71 (0,55; 0,92),  $p=0,0107$ , oznaczające mniejsze o 29% ryzyko zgonu;
  - mediana OS (95% CI) w grupie DAB+TRAM wyniosła 25,1 (19,2; NR – ang. *not reached*, nie osiągnięto) miesiąca, a w grupie DAB: 18,7 (15,2; 23,7) miesiąca.
- przeżycia do progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS):
  - HR (95% CI) = 0,67 (0,53; 0,84),  $p=0,0004$ , oznaczające mniejsze o 33% ryzyko progresji;
  - mediana PFS (95% CI) w grupie DAB+TRAM wyniosła 11,0 (8,0; 13,9) miesiąca, a w grupie DAB: 8,8 (5,9; 9,3) miesiąca.

Zanotowano dłuższą medianę czasu odpowiedzi na leczenie (95% CI) w ramieniu DAB+TRAM: 12,9 (9,4; 19,5) m-ca niż w ramieniu DAB: 10,6 (9,1; 13,8) m-ca.

Ponadto, w badaniu *Flaherty 2012* również wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie PFS:

- HR (95% CI) = 0,39 (0,25; 0,62),  $p < 0,001$ , oznaczające mniejsze o 61% ryzyko progresji;
- mediana PFS (95% CI) w grupie DAB+TRAM wyniosła 9,4 (8,6; 16,7) miesiąca, a w grupie DAB: 5,8 (4,6; 7,4) miesiąca.

W badaniu *Flacherty 2012* również zanotowano dłuższą medianę czasu odpowiedzi na leczenie (95% CI) w ramieniu DAB+TRAM: 10,5 (7,4; 14,9) m-ca niż w ramieniu DAB: 5,6 (4,5; 7,4) m-ca.

W badaniu *Flacherty 2012* nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego: HR (95% CI) = 0,79 (0,49; 1,27),  $p = 0,3341$ .

#### DAB+TRAM vs WEM

W badaniu COMBI-V zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS):
  - HR (95% CI) = 0,69 (0,53; 0,89),  $p = 0,005$  - wskazujące na mniejsze o 31% ryzyko zgonu;
  - mediana OS w grupie DAB+TRAM nie została osiągnięta, a w grupie WEM wyniosła 17,2 miesiąca;
- przeżycia do progresji choroby (PFS):
  - HR (95% CI) = 0,61 (0,51; 0,73),  $p < 0,001$  – wskazujące na mniejsze o 39% ryzyko progresji choroby;
  - mediana PFS w grupie DAB+TRAM wyniosła 12,6 miesiąca, a w grupie WEM 7,3 m-ca.

Zanotowano dłuższą medianę czasu odpowiedzi na leczenie (95% CI) w ramieniu DAB+TRAM: 13,8 (11,0; NR) m-ca niż w ramieniu WEM: 7,5 (7,3; 9,3) m-ca.

#### Metaanaliza wyników DAB+TRAM vs. DAB/WEM

Metaanaliza wyników badań COMBI-V, COMBI-D i *Flaherty 2012*, zakładająca równoważność obu komparatorów wykazała statystycznie istotne wyniki na korzyść ocenianej interwencji, w zakresie:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie: ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) (95% CI) = 1,28 (1,17; 1,41)  $p < 0,001$ , oznaczające wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie o 28%;
- odpowiedzi całkowitej: RR (95% CI) = 1,48 (1,05; 2,08),  $p = 0,025$ , wskazujące na wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi całkowitej o 48%;
- odpowiedzi częściowej: RR (95% CI) = 1,23 (1,10; 1,38),  $p < 0,001$ , wskazują na wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi częściowej o 23%;
- progresji choroby: RR (95% CI) = 0,59 (0,39; 0,87),  $p = 0,009$ , wskazujący na mniejsze o 41% prawdopodobieństwo progresji choroby.

Na niekorzyść ocenianej interwencji, może świadczyć wynik dla parametru stabilna choroba: RR (95% CI) = 0,81 (0,68; 0,96),  $p = 0,017$ , wskazujący na mniejszy o 19% odsetek pacjentów pozostających w stanie stabilna choroba.

W zakresie jakości życia ocenianej w badaniach COMBI-V i COMBI-D wykazano poprawę wyników po zastosowaniu terapii skojarzonej vs monoterapii inhibitorem BRAF przy czym więcej różnic istotnych statystycznie i klinicznie było dla porównania z WEM niż DAB. Należy zaznaczyć, że większość otrzymanych wyników miała charakter małych lub umiarkowanych zmian.

### Bezpieczeństwo

W badaniu COMBI-V wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń 3. lub 4. stopnia w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii WEM:

- RR (95% CI) = 0,82 (0,73; 0,94), p=0,003 – mniejsze o 18% ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia u pacjentów z grupy DAB+TAM w porównaniu z monoterapią DAB. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno w porównaniu do DAB, jak i do WEM.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano jedynie w badaniu COMBI-D. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany związanym z leczeniem DAB+TRAM była gorączka, która dotyczyła 52% uczestników badania. U pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: gorączki (II i III stopnia oraz ogółem), biegunki ogółem, dreszczy ogółem, obrzęków obwodowych ogółem, wysypki trądzikopodobnej ogółem oraz podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej ogółem.

Jednocześnie, zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia bóli stawów 2 stopnia, brodawczaka skóry ogółem, hiperkeratozy ogółem i 2 stopnia, łysienia ogółem, raka kolczystokomórkowego ogółem oraz 3 stopnia, zespołu ręka-stopa ogółem i 2 stopnia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), do działań niepożądanych leczenia skojarzonego trametynibem 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.

### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- krótki okres obserwacji badania COMBI-V, uniemożliwiający wyznaczenie mediany OS w ramieniu DAB+TRAM;
- brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i *Flaherty 2012* ogranicza wiarygodność wyników tych badań, które w pewnym stopniu mogą wynikać z efektu placebo;
- zidentyfikowanie podania błędnych wartości w analizie, co obniża wiarygodność analizy wnioskodawcy;
- brak przedstawienia dowodów naukowych 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, lub w przypadku badania *Flaherty 2012* łącznie w I i II linii leczenia, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie ogranicza populacji docelowej do linii leczenia;
- brak porównania z technologiami alternatywnymi finansowanymi ze środków publicznych od pierwszego lipca 2016 r., tj. niwolumabem i pembrolizumabem.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności praktycznej - brak długookresowych badań obserwacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii;

- niepewność dotycząca wyniku OS pacjentów leczonych terapią DAB+TRAM względem monoterapii WEM, mogąca wynikać z braku publikacji ostatecznych wyników badania;
- działania niepożądane nie były raportowane w badaniu COMBI-V i *Flaherty 2012*.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ale z uwagi na fakt, że są one bardzo zbliżone, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ. Uwzględniono koszty interwencji i komparatorów, podania leków, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, leków stosowanych w II linii leczenia, terapii po progresji, opieki w fazie terminalnej oraz leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ocenianej terapii (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) wynosi:

- dla porównania z dabrafenibem:
  - bez RSS – 1 445 810 zł/QALY;
  - z RSS – 243 265 zł/QALY;
- dla porównania z wemurafenibem:
  - bez RSS – 1 704 068 zł/QALY;
  - z RSS – 270 433 zł/QALY;

co oznacza brak efektywności kosztowej schematu DAB+TRAM, nawet pomimo zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała największy rozrzut wyników dla parametru dotyczącego skuteczności leczenia trapią skojarzoną. W przypadku przyjęcia minimalnej wartości z 95% przedziału ufności dla OS pacjentów na terapii DAB+TRAM wartość ICUR wzrosła o ok. 230% w porównaniu do WEM i o ok. 140% w porównaniu do DAB. W przypadku uwzględnienia wartości maksymalnej z 95% CI dla OS wartość ICUR zmalała o ok. 30% w porównaniu z WEM oraz o ok. 35% w porównaniu z DAB. W żadnym z testowanych scenariuszy nie uległo zmianie wnioskowanie o braku opłacalności stosowania terapii skojarzonej względem monoterapii.

Obliczenia Agencji wskazują, że aby oceniana technologia była kosztowo-efektywna, konieczne byłoby obniżenie cen leków Tafinlar i Mekinist o 58%, w porównaniu do cen wnioskowanych, nieuwzględniających RSS [redacted]. Oznaczałoby, że dla wariantu bez RSS ceny zbytu netto wnioskowanych leków wynosiłyby:

- Tafinlar, 50 mg, 28 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Tafinlar, 50 mg, 120 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Tafinlar, 75 mg, 28 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Tafinlar, 75 mg, 120 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Mekinist, 0,5 mg, 30 tabl. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Mekinist, 2 mg, 30 tabl. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;

Dla wariantu z RSS ceny zbytu netto wnioskowanych technologii wynosiłyby:

- Tafinlar, 50 mg, 28 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Tafinlar, 50 mg, 120 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;
- Tafinlar, 75 mg, 28 kaps. – [redacted] względem DAB lub [redacted] względem WEM;



- Tafenlar, 75 mg, 120 kaps. – [ ] względem DAB lub [ ] względem WEM;
- Mekinist, 0,5 mg, 30 tabl. – [ ] względem DAB lub [ ] względem WEM;
- Mekinist, 2 mg, 30 tabl. – [ ] względem DAB lub [ ] względem WEM;

Powyższe wartości zostały obliczone przy założeniu równomiernego spadku cen obu leków.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność uzyskanych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- Uwzględnione w analizie ceny komparatorów pochodzą z obwieszczenia, a nie z komunikatów DGL (Departamentu Gospodarki Lekami) NFZ co oznacza, że nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów płatnika, które z uwagi na zawarte umowy o dzieleniu ryzyka są w rzeczywistości niższe – wg oszacowań Agencji o ok. 20-30%. Wariantu bazującego na cenach obliczonych na podstawie komunikatów DGL nie przedstawiono nawet w ramach analizy wrażliwości.
- Niektóre wyniki analizy wrażliwości dla wariantu z RSS i bez RSS przyjmowały sprzeczny kierunek zmian, co może wskazywać na błędy w konstrukcji modelu, a jego skomplikowana struktura utrudnia weryfikację poprawności budowy.
- Nie przedstawiono porównania dla II linii leczenia mimo, że zapisy proponowanego programu lekowego nie ograniczają stosowania leku jedynie do I linii. Komparatorem właściwym do porównania w leczeniu II linii mógłby być ipilimumab.
- W analizie uwzględniono średnią masę ciała z badania, która jest wyższa o ok. 5 kg niż średnia masa Polaków w danej grupie wiekowej, a ramach analizy wrażliwości nie przetestowano scenariusza uwzględniającego inną średnią wagę pacjenta.

Na niepewność uzyskanych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- Ocenianą interwencję porównano z nieefektywnymi-kosztowo komparatorami co sprawia, że obliczona wartość ICUR jest niższa, niż gdyby porównywano ją do terapii efektywnych kosztowo.
- Wykorzystane w analizie dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-V dotyczą krótkiego okresu obserwacji, w którym nie osiągnięto mediany OS, co wpływa na niepewność wykorzystanych wyników. Należy zaznaczyć, że – jak wykazała analiza wrażliwości – parametr OS ma bardzo duży wpływ na wyniki analizy.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad dabrafenibem (COMBI-D) oraz wemurafenibem (COMBI-V), dlatego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono koszty: leków, ich podania, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych. W scenariuszu istniejącym, na odstawie prognozy wnioskodawcy przyjęto udziały WEM na poziomie 30% i DAB 70% w I roku oraz po 50% w II roku. W scenariuszu nowym założono, że w I roku udziały 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.

Przyjęto, że liczebność populacji, którzy będą stosować DAB+TRAM w kolejnych latach wyniesie 171 osób w 1 roku i 290 pacjentów w 2 roku.

Zgodnie z przedstawionymi założeniami, refundacja ocenianej technologii spowoduje wzrost wydatków NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS: 70 765 872 zł w 1 roku i 125 904 049 zł w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS: 12 221 971 zł w 1 roku i 21 403 187 zł w 2 roku.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność uzyskanych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- uwzględnione w analizie ceny komparatorów pochodzą z obwieszczenia, a nie z komunikatów DGL NFZ, tzn. nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów płatnika, które z uwagi na zawarte umowy o dzieleniu ryzyka są w rzeczywistości niższe o ok 20-30%. W ramach obliczeń własnych uwzględniono wartości obliczone na podstawie komunikatów DGL;
- brak uwzględnienia leków stosowanych w II linii leczenia, tj. ipilimumabu.

Na niepewność uzyskanych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- jak wskazują dane NFZ liczba osób, które będą stosować DAB+TRAM może być wyższa, chociaż na podstawie tych danych trudno przewidzieć rzeczywistą liczbę pacjentów kwalifikowanych do ocenianej terapii, dlatego liczebność populacji docelowej pozostaje niepewna;
- przyjęto, że cała populacja pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF będzie leczona dabrafenibem, wemurafenibem lub terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem, chociaż należy mieć na uwadze prawdopodobne przejęcie udziałów części rynku inhibitorów BRAF przez pembrolizumab i niwolumab, które od 1 lipca b. r. objęte są refundacją. Na chwilę obecną brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania odsetka pacjentów z mutacją BRAF, u których będą one stosowane.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w których uwzględniono ceny wemurafenibu i dabrafenibu obliczone na podstawie komunikatów DGL NFZ oraz uwzględniono otrzymane od NFZ dane, dotyczące liczby pacjentów leczonych WEM i DAB w 2015 r. Z uwagi na fakt, że mogą one również dotyczyć pacjentów, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w roku poprzednim, wyniki obliczeń analityków zakładających, że są to pacjenci rozpoczynający terapię na początku roku należy traktować jako wariant maksymalny oszacowań. Wskazują one na wzrost wydatków NFZ o 29,3 mln zł w I roku i 52,5 mln zł w II roku przy uwzględnieniu RSS oraz na wzrost o 105,5 mln zł w I roku i 188,4 mln zł w II roku przy braku uwzględnienia RSS.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w analizie ekonomicznej, pomimo zastosowanego RSS wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo - zarówno względem dabrafenibu jak i wemurafenibu. W przypadku objęcia refundacją ocenianego leku należałoby zaproponować RSS, który zapewniłby efektywność kosztową schematu DAB+TRAM.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów do ocenianego programu lekowego warto byłoby dodać zapis ograniczający możliwość stosowania tej terapii po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF, na co wskazują eksperci kliniczni (ankieta przeprowadzona przez wnioskodawcę), wyniki badań klinicznych oraz ChPL, w którym wskazano, że nie wykazano skuteczności klinicznej trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. W publikacji *Johnson 2014* wskazano, 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 raz pierwszy.

W odniesieniu do zawartego w zleceniu pytania dotyczącego zasadności ograniczenia terapii DAB+TRAM do trzech pierwszy linii leczenia należy podkreślić, że o ile nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją BRAF, a eksperci kliniczni podkreślają aby nie ograniczać refundacji dla terapii celowanych molekularnie wyłącznie do I linii leczenia, przedstawione dowody naukowe dotyczą głównie (COMBI-V i COMBI-D) stosowania DAB+TRAM w I linii leczenia. Jedynie badanie *Flacherty 2012* dotyczy pacjentów stosujących DAB+TRAM w pierwszej i drugiej linii leczenia. Brak jest więc jakichkolwiek dowodów naukowych na skuteczność ocenianej interwencji III i kolejnych liniach leczenia, a dowody na skuteczność w II linii leczenia są bardzo niewielkie.

W przypadku części badań wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia, takich jak: oznaczenie 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.

Należy 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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na redukcji ceny detalicznej leków stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. Redukcja kosztów ma być spowodowana obniżeniem kosztów refundacji trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu w związku z wygasaniem ich ochrony patentowej i przewidywanym wprowadzeniem tańszych zamienników do grup limitowych dla tych leków.

Obliczenia wnioskodawcy wskazują, że uzyskane środki przewyższają przedstawiony w analizie wpływ na budżet inkrementalny wzrost wydatków płatnika, zarówno dla wariantu z RSS jak i dla wariantu bez RSS. Należy mieć na uwadze, że proponowane w AR rozwiązanie nie zrównoważy dodatkowych wydatków płatnika oszacowanych przez analityków Agencji, w wariantcie bez RSS.

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

Zidentyfikowano 7 rekomendacji klinicznych, dotyczących ocenianej technologii:

- *Rutkowski et al; Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016* (Polska, Rutkowski 2015a);
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (Polska, PTOK 2014);
- *European Society for Medical Oncology* (Europa, ESMO 2015);
- *European Dermatology Forum / European Association of Dermato Oncology / European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Europa, EDF/EADO/EORTC 2012);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (Wielka Brytania, NICE 2015);
- *National Cancer Institute* (USA, NCI 2016);
- *National Comprehensive Cancer Network* (USA, NCCN 2016).

Większość ww. wytycznych wymienia terapię skojarzoną DAM+TRAM jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka w stadium III lub IV. W wielu wytycznych wymieniana jest również inna kombinacja inhibitorów BRAF i MEK, np. wemurafenib i kobimetynib.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (Wielka Brytania, NICE 2016) – pozytywna, pod warunkiem zapewnienia przez producenta ceny leków uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;
- *pan-Canadian Oncology Drug Review* (Kanada, pCODR 2015) – pozytywna, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do akceptowalnego poziomu;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (Nowa Zelandia, PTAC 2015) – pozytywna;

w których jako argumenty za finansowaniem wskazywano na większą efektywność kliniczną w porównaniu do monoterapii inhibitorami BRAF oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest finansowana w sześciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Żaden z siedmiu krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* nie refunduje terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 maja 2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.137.2016.PB.4, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej 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. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813; Mekinist (trametynib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 69/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078591, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078607, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078645, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Mekinist (trametynib) kod EAN: 5909991141813, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem” i Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Mekinist (trametynib) kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078591, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078607, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078645, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.

5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Mekinist (tramety nib) kod EAN: 5909991141813, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Mekinist (tramety nib) kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
7. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (tramety nib) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem; Analiza weryfikacyjna; data ukończenia: 08.07.2016 r.