



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leków Mekinist (trametinibum)
i Tafenlar (dabrafenibum)
we wskazaniu:

"Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem
i trametynibem (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.9.2019

Data ukończenia: 9 maja 2019 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
Bd	Brak danych
BRAF	Ludzki gen, który koduje białko B-Raf
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CASH	Color, architecture, symmetry, homogeneity
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLND	Complete lymph node dissection
CMA	Analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis)
CTC	Common Toxicity Criteria
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
cuSCC	Raka płaskonabłonkowy skóry
CUA	Analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DAB	Dabrafenib
DAEs	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMFS	Przeżycie bez przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival)
DR	Wznowa odległa (ang. distant recurrence)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment reports
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAM-M	Familial atypical mole and melanoma syndrome

FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)
FFR	czas wolny od nawrotu (ang. freedom from relapse)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Ryzyko względne (ang. Hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja intent to treat
IS	Istotny statystycznie
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LR	Lokalna wnowa (ang. locoregional recurrence)
MEK	Kinaza białkowa aktywowana mitogenami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n.o.	Nie osiągnięto
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PAS	Patient Access Schemes
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PET TK	Badanie tomografii komputerowej
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	Współczynnik względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity)
RDTL	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
RFS	Brak wznowy (ang. relapse-free survival)
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)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RS	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	Radiografia
SAEs	Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TEAE	Zdarzenia, które wystąpiły lub zaostrzyły się w związku z leczeniem
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
TRA	Trametynib
UCZ	Urzędowa cena zbytu
USG	Ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
UV	Promieniowanie ultrafioletowe
WDN	Wysokość dopłaty NFZ
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 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	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45

4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła.....	94
15.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.03.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3745.2018.PB
PLR.4600.3744.2018.PB
PLR.4600.3743.2018.PB
PLR.4600.3742.2018.PB
PLR.4600.3741.2018.PB
PLR.4600.3740.2018.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813;
 - Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851;
 - Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584;
 - Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591;
 - Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607;
 - Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645;
 - Wnioskowane wskazanie: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe)
-

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Mekinist 0,5 mg x 30 szt. – ████████ PLN
 - Mekinist 2 mg x 30 szt. – ████████ PLN
 - Tafinlar 50 mg x 28 szt. – ████████ PLN
 - Tafinlar 50 mg x 120 szt. – ████████ PLN
 - Tafinlar 75 mg x 28 szt. – ████████ PLN
 - Tafinlar 75 mg x 120 szt. – ████████ PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X 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

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.3745.2018.PB, PLR.4600.3744.2018.PB, PLR.4600.3743.2018.PB, PLR.4600.3742.2018.PB, PLR.4600.3741.2018.PB, PLR.4600.3740.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.), 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813;
- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645;

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.03.2019 r., znak OT.4331.9.2019.JW.3. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.04.2018 r. pismem z dnia 18.04.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2019.

W ramach uzupełnienia raportu HTA dla leków Tafinlar i Mekinist zgodnie z uwagami Prezesa AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.9.2019.JW.3 dołączono następujące dokumenty:

- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.9.2019.JW.3. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)

- [REDACTED] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i tramety nibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)
- [REDACTED] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i tramety nibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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 (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584; Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591; Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607; Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645;										
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE23 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej										
Substancja czynna	dabrafenib										
Wnioskowane wskazanie	Leczenie adjuwantowe czerniaka skóry w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1 mm, IIIB, IIIC lub IIID, po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem (ICD 10: C43)” (leczenie adjuwantowe)										
Dawkowanie	Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki dobowej. Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Zalecane zmniejszanie dawek <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Dawka dabrafenibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>150 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-sze zmniejszenie dawki</td> <td>100 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>2-gie zmniejszenie dawki</td> <td>75 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>3-cie zmniejszenie dawki</td> <td>50 mg dwa razy na dobę</td> </tr> </tbody> </table> Nie zalecani się stosowania dawki dabrafen bu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z tramety nibem.	Dawka	Dawka dabrafenibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem	Dawka początkowa	150 mg dwa razy na dobę	1-sze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę	2-gie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę	3-cie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę
Dawka	Dawka dabrafenibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem										
Dawka początkowa	150 mg dwa razy na dobę										
1-sze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę										
2-gie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę										
3-cie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę										
Droga podania	Doustna										
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.										

Źródło: ChPL Tafinlar

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Mekinist

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813; Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE25 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	tramety nib

Wnioskowane wskazanie	Leczenie adjuwantowe czerniaka skóry w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1 mm, IIIB, IIIC lub IIID, po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD 10: C43)” (leczenie adjuwantowe)										
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka tramety nibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę.</p> <p>W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.</p> <p>Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia.</p> <p>Zalecane zmniejszanie dawek</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Dawka tramety nibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>2 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-sze zmniejszenie dawki</td> <td>1,5 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>2-gie zmniejszenie dawki</td> <td>1 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>3-cie zmniejszenie dawki</td> <td>1 mg dwa razy na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie zaleca się stosowania dawki tramety nibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafenibem.</p>	Dawka	Dawka tramety nibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem	Dawka początkowa	2 mg dwa razy na dobę	1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg dwa razy na dobę	2-gie zmniejszenie dawki	1 mg dwa razy na dobę	3-cie zmniejszenie dawki	1 mg dwa razy na dobę
Dawka	Dawka tramety nibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem										
Dawka początkowa	2 mg dwa razy na dobę										
1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg dwa razy na dobę										
2-gie zmniejszenie dawki	1 mg dwa razy na dobę										
3-cie zmniejszenie dawki	1 mg dwa razy na dobę										
Droga podania	Doustna										
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Tramety nib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Tramety nib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.										

Źródło: ChPL Mekinist

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny produktu leczniczego Tafinlar

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013, EMA Data rejestracji w leczeniu adjuwantowym czerniaka: 26 lipca 2018 r., EMA Numer pozwolenia: EU/1/13/865/001, EU/1/13/865/002 – Tafinlar 50 mg kapsułki twarde; EU/1/13/865/003 EU/1/13/865/004 – Tafinlar 75 mg kapsułki twarde
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <p>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.</p> <p><u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u></p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.</p>
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Tafinlar

Tabela 4. Status rejestracyjny produktu leczniczego Mekinist

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2014, EMA Data rejestracji w leczeniu adjuwantowym czerniaka: 26 lipca 2018 r., EMA Numer pozwolenia: EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002 – Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane; EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006 – Mekinist 2 mg tabletki powlekane
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Trametynyb 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 trametynybem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. <u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u> Trametynyb w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Trametynyb w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Zródło: ChPL Mekinist

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktami leczniczymi Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynyb) w terapii czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2016 roku terapia skojarzona powyższymi produktami leczniczymi była oceniana w leczeniu nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)”. Wskazanie to dotyczyło dalszych etapów leczenia choroby zaawansowanej z przerzutami. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktów argumentując, że wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Ponadto terapia produktami leczniczymi Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynyb) była przedmiotem Agencji w ramach zlecenia dotyczącego ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w aktualnie wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali refundację wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu. Szczególny opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 r.	Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Mekinist (trametynyb), we wskazaniu: czerniak	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynyb) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). <u>Uzasadnienie:</u> (...) Okres 5-10 lat, w zależności od podgrupy, przeżywa 30-70% chorych. Nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30 do 80%. (...) Skuteczność kliniczną stosowania dabrafenibu z trametynybem (w porównaniu z placebo) u chorych na czerniaka złośliwego w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, oceniano w badaniu klinicznym III fazy – COMBI-AD (Long 2017). Terapia dabrafenibem z trametynybem skutkowałą wydłużeniem przeżycia całkowitego, w porównaniu z placebo (HR=0,57; p=0,0006), jednakże ze względu na przyjęcie przez badaczy granicy istotności statystycznej na poziomie p<0,000119, wynik nie uzyskał istotności statystycznej. (...) Wykazano też przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem nad placebo pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu choroby (RFS; HR=0,49; 95%CI: 0,40; 0,59) oraz poprawy przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS, HR=0,53; 95%CI: 0,42; 0,67). (...) Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu terapii uzupełniającej dabrafenibem z trametynybem było ok. 3,5-krotnie wyższe (HR=3,50; p<0,0001) niż w przypadku placebo.

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Pzejrzystości/ AOTMiT
	skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<p>(...) Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dabrafenibem z trametynibem można uznać, że korzyści zdrowotne z zastosowania takiego skojarzenia przewyższają ryzyko stosowania.</p> <p>Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii skojarzonej Mekinist + Tafinlar dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 200 do 350 pacjentów) i w zależności od tego czy przyjęto ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej waha się od [redacted]. Finansowanie leku w omawianym wskazaniu wiązałoby się, zatem ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika.</p> <p>Zdaniem Rady, właściwą docelową formą finansowania takiego leczenia powinien być Program Lekowy, precyzujący kryteria kwalifikacji, wyłączenia i monitorowania skuteczności leczenia, jak też uwzględniający stosowny instrument dzielenia ryzyka.</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 14/2019 z dnia 7 marca 2019 r.</p> <p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 15/2019 z dnia 7 marca 2019 r.</p>		<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib)/ Tafinlar (dabrafenib).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) W ramach badania COMBI-AD oszacowany współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA wyniósł 97% po 1 roku, 91% po 2 latach oraz 86% po 3 latach, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Wykazano także przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu choroby oraz poprawy przeżycia bez przerzutów odległych.</p> <p>W analizowanym badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie DAB + TRA w porównaniu z grupą kontrolną (PLC). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należały: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów).</p> <p>(...) Zarówno wytyczne NCCN z 2019 roku oraz wytyczne NICE z lat 2018-2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji.</p>

RFS - przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival); DMFS – przeżycie bez odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mekinist 0,5 mg x 30 szt. – [redacted] ▪ Mekinist 2 mg x 30 szt. – [redacted] ▪ Tafinlar 50 mg x 28 szt. – [redacted] ▪ Tafinlar 50 mg x 120 szt. – [redacted] ▪ Tafinlar 75 mg x 28 szt. – [redacted] ▪ Tafinlar 75 mg x 120 szt. – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (rozszerzenie wskazań refundacyjnych)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[Redacted]

	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe). Wskazanie to [Redacted] dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem/tramety nib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

[Redacted]

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Tafinlar i leku Mekinist w adjuwantowym leczeniu czerniaka po całkowitej resekcji ww. leki będą dostępne w ramach programu lekowego przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Proponowane ceny zbytu netto produktów Mekinist [redacted] na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. Natomiast proponowane ceny zbytu netto produktów Tafinlar [redacted] Obwieszczenia MZ [redacted].

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem o stosowanie w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C43)”. Rozszerzenie wskazań nie będzie wymagało utworzenia nowych grup limitowych. Wnioskowane produkty lecznicze są obecnie refundowane w ramach grup limitowych: 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib i 1157.0, Tramety nib.

Obecnie w ramach wykazu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia nie ma refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia po całkowitej resekcji.

Instrument dzielenia ryzyka

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie cen wnioskowanych leków po zastosowaniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z cenami na podstawie najbardziej aktualnych danych DGL

Lek, opakowanie	Cena zbytu netto po zastosowanie proponowanego mechanizmu RSS, PLN	Cena zbytu netto oszacowana na podstawie danych DGL za styczeń 2019 (najnowszy dostępny komunikat DGL), PLN
Mekinist 0,5 mg x 30 szt.	[redacted]	[redacted]
Mekinist 2 mg x 30 szt.	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 50 mg x 28 szt.	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 50 mg x 120 szt.	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 75 mg x 28 szt.	[redacted]	[redacted]
Tafinlar 75 mg x 120 szt.	[redacted]	[redacted]

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.

Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach 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 – 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.

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn). W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. W Polsce wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980-2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet.

Etiologia i patogenezą

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu promieniowania UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzonej odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów CDKN2A i CDK4, stwierdzane w części czerniaków zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych).

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka należą:

1. Obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory krewny 1. stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych); wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (*familial atypical mole and melanoma syndrome* FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%;
2. Zachorowania w przeszłości:
 - a) czerniak (8-krotny wzrost ryzyka);
 - b) inny nowotwór złośliwy skóry (3-krotny wzrost ryzyka);
3. Znamiona melanocytowe: liczne (przy >100 znamionach 11-krotne zwiększenie ryzyka), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11-krotnie zwiększenie ryzyka);
4. Skóra pergaminowa (*łac. xeroderma pigmentosum*);
5. Jasna karnacja, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka);
6. Okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solarium);
7. Skłonność do oparzeń słonecznych;
8. Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po $5 \geq$ epizodach oparzeń);
9. Immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3-krotnie).

Obraz kliniczny

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

- Stopień 0 – tak zwany *carcinoma in situ*, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca;

- Stopień I – w tym stadium nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm;
- Stopień II – czerniak występuje nadal tylko miejscowo; wyróżnia się 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;
- Stopień III – występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzone pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się w badaniu klinicznym;
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

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.

Diagnostyka

Elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu. Zalecany badaniem stosowanym we wstępnej diagnostyce jest dermoskopia (dermatoskopia) lub wideodermoskopia. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Do technik dermoskopowych należą: trypunktowa skala dermoskopowa, metoda dermoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala 7-punktowa, metoda Menzies lub algorytm CASH (ang. color, architecture, symmetry, homogeneity). Powyższe systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, takich jak m.in.: skóra dłoni i stóp, owłosiona skóra głowy. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest badanie histopatologiczne całej wyciętej zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania. W celu oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). Biopsję węzłów wartowniczych powinno się przeprowadzić po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej. Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne.

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania pierwotnego czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej), zdjęcie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych należy rozważyć badania tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography-computed tomography, PET-TK).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie operacyjne

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obowiązuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsja węzła wartowniczego. W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego wpływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej – potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.

Terapia wspomagająca

Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. W wytycznych Rutkowski 2017 odniesiono się natomiast do wyników ostatnio opublikowanych badań klinicznych nad zastosowaniem w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN oraz NICE, z lat 2018-2019, zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III u dorosłych, po leczeniu chirurgicznym zastosowanie:

- niwolumabu,
- pembrolizumabu,
- dabrafenibu w skojarzeniu trametinibem (u pacjentów z mutacją BRAF V600),
- obserwacji (zgodnie z NCCN 2019).

Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsiańnego wymienia się:

1. Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, która polega na dotętniczym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda ta wykorzystywana jest w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit* (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. Chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).
3. Immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie:
 - a. Immunoterapia ipilimumabem, czyli ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i zwiększającym przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu;
 - b. Immunoterapia niwolumabem i pembrolizumabem, czyli monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora;
 - c. Terapia lekami selektywnie blokującymi BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametinib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.
4. Wycięcie przerzutów odległych czerniaka, rozważane w szczególnych przypadkach (gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies).

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

Przebieg naturalny i rokowanie

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in-transit*), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry 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.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułwii.

Zgodnie z najnowszą, 8. edycją klasyfikacji AJCC, odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynosi: stopień I-98%, II-90%, III-77%.

Natomiast w obrębie III stopnia zaawansowania choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 93% w przypadku pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIA, 83% dla stopnia IIIB, 69% dla stopnia IIIC i 32% dla stopnia IIID. AJCC nie podaje aktualnych danych dla przeżycia w stopniu IV. Starsze dane (Koseła 2011) wskazują na 5-letnie przeżycie w stadium uogólnienia wynoszące 5-10%.

Źródło: raport AOTMiT OT.422.12.2019, Koseła 2011, KRN Czerniak skóry (C43), Gershenwald 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia zakończenia prac nad analizą uzyskano odpowiedź od jednego eksperta dopuszczonego do dalszych prac.

W opinii prof. Wojtukiewicza liczba chorych na czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10 C43) może wynosić ok. 3600 osób rocznie. Ponadto co roku diagnozuje się od 800 do 1000 nowych zachorowań. W opinii eksperta w przypadku wprowadzenia nowego programu lekowego liczba pacjentów leczonych adjuwantowo z zastosowaniem produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) wyniesie ok. 400-500 chorych rocznie. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Marek Wojtukiewicz Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Diennej w Białymstoku	Zachorowalność ok. 3600 chorych rocznie. Umieralność ok. 1500 chorych rocznie.	Ok. 800-1000	50% (ok. 400-500 chorych rocznie)	Szacunki własne

Zgodnie z raportem AOTMiT OT.422.12.2019 dla terapii skojarzonej Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) przygotowanym na potrzeby oceny zasadności refundacji powyżej terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, liczba pacjentów z powyższym wskazaniem w Polsce może wynosić od 200 do 350 osób rocznie.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.04.2019 r. W związku ze znacznymi zmianami w zakresie sposobu postępowania w leczeniu czerniaka w ostatnich latach, w opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono stanowisko polskich ekspertów z 2017 r., wytyczne ESMO z 2015 r., konsensus ekspertów EDF/EADO/EORTC z 2016 r., wytyczne SIGN z 2017 r., wytyczne NCCN z 2019 r., wytyczne NICE dotyczące diagnozy i leczenia czerniaka skóry z 2015 roku oraz zalecenia NICE opracowane dla poszczególnych terapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry: dabrafenib + trametynilb z 2018 r., pembrolizumab z 2018 r. i niwolumab z 2019 r.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2017 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.</p> <p><i>Obecnie nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK [I, B].</i></p> <p><i>Interferon α-2b w dużych dawkach został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej m.in. do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III. Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, natomiast dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane [II, B]. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego interferonem α-2b odnieść mogą chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych) [I, B].</i></p> <p><i>W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii [II, B].</i></p> <p><i>Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności [I, B]. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynilbem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV.</i></p> <p><i>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</i></p> <p><i>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej radioterapii po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone [II, C]. Nie należy stosować uzupełniającej radioterapii po radykalnej limfadenektomii.</i></p> <p><i>Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry zgodnie z wytycznymi przedstawiono na ryc. 2.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN v2.2019 (Stany Zjednoczone)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego</u> (po obserwacji ultrasonograficznej lub po całkowitym wycięciu węzłów chłonnych), w zależności od ryzyka nawrotu czerniaka i ryzyka toksyczności leczenia, należy rozważyć zastosowanie obserwacji lub adjuwantowej terapii systemowej. Wśród terapii systemowych zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab lub • pembrolizumab lub

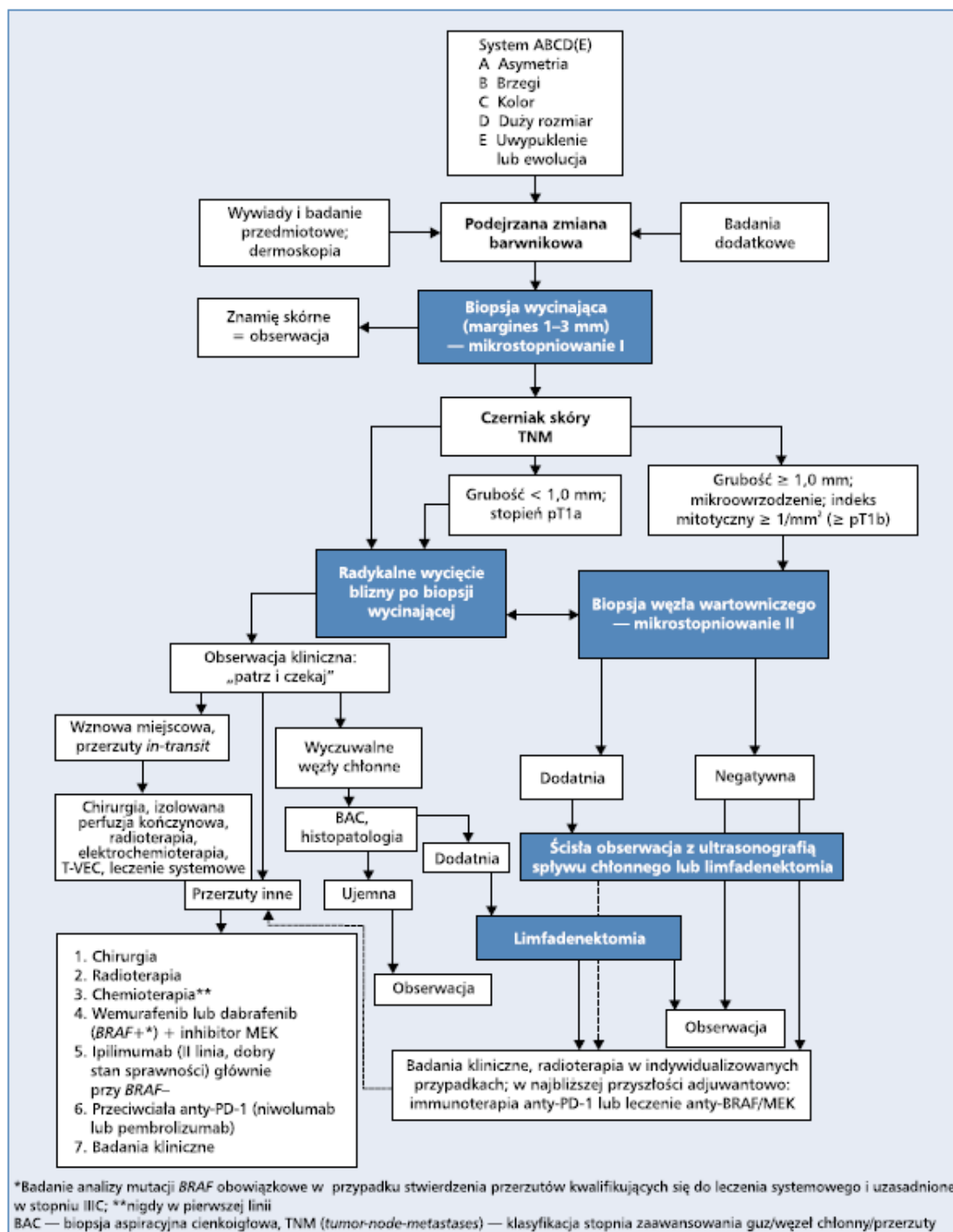
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib/trametinib u pacjentów z mutacją BRAF V600, jednakże u pacjentów z bardzo niskim ryzykiem nawrotu w stopniu IIIA choroby (zmiana pierwotna bez owrzodzenia, przerzuty do węzła wartowniczego <1mm) toksyczność terapii adjuwantowej może przeważać nad korzyścią. <p>Zalecenia zakwalifikowano jako kategorię 1 w przypadkach: adjuwantowej terapii dabrafenibem/trametinibem i pembrolizumabem u pacjentów w stadium IIIA (AJCC siódma edycja) z przerzutami do węzłów chłonnych >1 mm i u pacjentów w stadium IIIB/C oraz dla adjuwantowej terapii niwolumabem u pacjentów w stadium IIIB/C choroby.</p> <p>W randomizowanych badaniach klinicznych, w których oceniano zastosowanie terapii adjuwantowych wzięli udział pacjenci z pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego i wysokim ryzykiem nawrotu choroby: owrzodzeniem zmiany pierwotnej i/lub przerzutami do węzła wartowniczego >1 mm w badaniu dla dabrafenibu/trametinibu, owrzodzeniem zmiany pierwotnej w badaniu dla niwolumabu i pembrolizumabu lub przerzutami do węzła wartowniczego >1 mm w badaniu dla pembrolizumabu. We wszystkich powyższych badaniach wymagane było, aby pacjenci przeszli całkowite usunięcie węzła chłonnego (ang. complete lymph node dissection, CLND) przed randomizacją. W świetle wyników dwóch badań prospektywnych, w których wykazano, że CLND nie ma wpływu na całkowite przeżycie pacjentów, nie jest jasne czy CLND powinno być czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu terapii adjuwantowej u pacjentów z pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego.</p> <p><u>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych oprócz leczenia podstawowego (wycięcie zmiany pierwotnej i całkowite usunięcie węzła chłonnego) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie lokoregionalne: należy rozważyć radioterapię u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka m.in. pod względem lokalizacji, rozmiaru i liczby zajętych węzłów [kategoria 2B] i/lub • leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumabu [kategoria 1] lub ○ pembrolizumabu [kategoria 1] lub ○ dabrafenibu/trametinibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ obserwacja. <p>Przy wyborze pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu choroby i ryzyko toksyczności leczenia.</p> <p><u>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego lub m kroskopowego rozpoznania przerzutów satelitarnych lub tranzytowych po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametinibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji. <p>(Z wytycznych NCCN usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania w leczeniu adjuwantowym wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa.)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.</p> <p>Stosowanie niwolumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub chorobą przerzutową. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement (m.in.: czerniak stopnia III lub IV zgodnie z 8 edycją AJCC).</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018a (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametinibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.</p> <p>Dabrafenib stosowany razem z trametinibem jest zalecany, zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, jako opcja terapii uzupełniającej (adjuwantowej) u dorosłych pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III i stwierdzoną mutacją BRAF V600. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku zapewnienia przez producenta leków po cenie zgodnej z uzgodnionym rabatem.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2018b (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych po całkowitej resekcji. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>U pacjentów w III stadium choroby, u których wyniki biopsji wartowniczego węzła chłonnego wskazują na mikroprzerzuty należy rozważyć całkowitą limfadenektomię.</p> <p>Pacjentom z wyczuwalnym czerniakiem stopnia IIIB-C lub zajęciem węzłów w obrazowaniu należy zaproponować limfadenektomię.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) pacjentom w stadium IIIA czerniaka.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej pacjentom w stadium IIIB lub IIIC choroby, chyba że przewidywane zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu przewyższa ryzyko znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Jeśli konieczna jest terapia paliatywna przerzutów tranzytowych, należy zaproponować leczenie chirurgiczne jako pierwszą opcję terapeutyczną. Jeśli nie jest ona odpowiednia, należy rozważyć jedną z następujących opcji: leczenie systemowe, izolowaną infuzję kończyny, izolowaną perfuzję kończyny, radioterapię, elektrochemioterapię, laser CO₂ lub środek miejscowo stosowany, np. imikwimod.</p> <p>W przypadku powierzchownych przerzutów skórnych należy rozważyć zastosowanie miejscowego imikwimidu.</p> <p><i>Konflikt interesów zadeklarowało 15 z 17 członków grupy opracowującej wytyczne. Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania.</u></p> <p>Powinno się rozważyć uzupełniającą radioterapię u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry stopnia IIIB lub IIIC po przedyskutowaniu ryzyka miejscowych nawrotów i korzyści oraz ryzyka radioterapii, w tym ryzyka znaczących działań niepożądanych (R).</p> <p>Uzupełniający interferon nie powinien być stosowany u pacjentów w stadium II i III (AJCC) poza warunkami badania klinicznego (R).</p> <p>Obecnie trwają dobrze zaprojektowane badania nad adjuwantową immunoterapią (w tym ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Symbolem R oznaczono 'silne' rekomendacje interwencji, które 'powinny'/'nie powinny' być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendację jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u zdecydowanej większości pacjentów. Symbolem R oznaczono również rekomendacje 'warunkowe', których zastosowanie powinno być powściągnięte i co do których grupa opracowująca rekomendację jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u większości pacjentów. W tym przypadku wybór interwencji będzie najprawdopodobniej różnił się w zależności od wartości i preferencji pacjenta i powinien być z nim omówiony.</i></p>
<p>EDF/EADO/ EORTC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p><u>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</u></p> <p>Brak jest ustalonej roli uzupełniającej (adjuwantowej) radioterapii węzłów chłonnych po wycięciu pierwotnego czerniaka. Można rozważyć adjuwantową radioterapię po limfadenektomii u pacjentów wysokiego ryzyka, aby poprawić kontrolę w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli usunięcie węzłów chłonnych nie było całkowite lub węzły z przerzutami są nieoperacyjne, radioterapia regionalnych węzłów chłonnych może być wskazana. Jednakże, korzyść z takiego leczenia nie jest udowodniona z wyjątkiem łagodzenia objawów.</p> <p><u>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></p> <p>Nie ma wskazania do stosowania adjuwantowej, układowej chemioterapii w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Chorym w stadium II lub III czerniaka można zaproponować leczenie interferonem alfa w ramach terapii adjuwantowej, ponieważ terapia ta zwiększa przeżycie bez progresji, aczkolwiek jej wpływ na przeżycie całkowite nie jest jasny. Toksyczność tej terapii jest jednak znacząca.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na rejestrację ipilimumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z III stadium czerniaka w USA i trwający proces rejestracyjny w Europie oraz na trwające badania dotyczące stosowania przeciwciał PD-1 oraz inhibitorów BRAF/MEK (wemurafen bu w monoterapii lub terapii dabrafenibem i trametynibem).</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 11 z 12 autorów publikacji. Jeden autor zadeklarował brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p>Pacjenci z wyciętym czerniakiem stopnia III powinni być poddani ocenie możliwości zastosowania terapii adjuwantowej interferonem [II, B].</p> <p>W ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) choroby miejscowej pegylowany interferon alfa może być rekomendowany, jeśli dany pacjent dobrze toleruje ten lek, z zastrzeżeniem, że oczekiwane są wyniki z perspektywnych badań randomizowanych [II, B].</p> <p>Analizy podgrup sugerują, że pacjenci z mikroskopowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i/lub owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka mogą najbardziej skorzystać z leczenia adjuwantowego interferonem. Pacjentów z czerniakiem stopnia IIB lub wyższym, należy zachęcić do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Pooperacyjna radioterapia w leczeniu choroby miejscowej powinna być rozważana w przypadkach: niewystarczających marginesów resekcji czerniaka plamistego, w resekcji R1 czerniaka (gdy operacja nie jest wystarczająca) lub po resekcji guza o dużej masie [III, B].</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 2 z 5 autorów publikacji. Pozostali zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikowi, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

AJCC – American Joint Committee on Cancer, CTLA – antygen związany z limfocytami typu T(ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenami

Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry (za: Stanowisko ekspertów 2017 – Rutkowski 2017)



Zgodnie z zebranymi wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym stosowane mogą być:

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- dabrafenib/trametinib u pacjentów z mutacją BRAF V600,

- obserwacja (zgodnie z NCCN 2019).

W wytycznych NCCN 2019 podkreślono, że przy wyborze pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu choroby i ryzyko toksyczności leczenia. Ponadto z wytycznych NCCN z 2019 roku, względem wytycznych z 2018 roku, usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania w leczeniu adjuwantowym wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa. Ipilimumab nie jest obecnie zarejestrowany w adjuwantowym leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w Europie. Natomiast produkt interferon-alfa-2b (produkt liczeniaczy IntronA) jest zarejestrowany w Europie jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

W stanowisku polskich ekspertów z 2017 roku (Rutkowski 2017) wskazano, że nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u niektórych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu tych terapii na przeżycie całkowite oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych. W wytycznych tych (poza najstarszymi zidentyfikowanymi wytycznymi European Society for Medical Oncology z 2015 r.) ponadto zwrócono uwagę na trwające wtedy procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynybu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu adjuwantowym III stadium czerniaka po resekcji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu do dalszych prac włączono 1 opinię ekspercką.

Profesor Wojtukiewicz wskazał, iż *brak jest w chwili obecnej standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego.*

Odnośząc się do sposobu leczenia pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem profesor wskazał, że *w chwili obecnej niemal wszyscy chorzy na zaawansowanego czerniaka są leczeni z udziałem immunoterapii lub inhibitorów BRAF i MEK (90% pacjentów w I linii po wznowie oraz 70% pacjentów w II linii po wznowie). Jedynie bardzo mała część chorych jest w praktyce leczona z udziałem klasycznej chemioterapii (10% pacjentów w II linii po wznowie).* Ponadto ekspert odniósł się do pytania Agencji o kryterium włączenia do programu lekowego B48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, w ramach którego stosowana jest terapia lekami wemurafenib i kobimetynib, które brzmi „brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF”. Zdaniem profesora *możliwa jest sytuacja, iż chory w sytuacji nawrotu choroby nie będzie mógł być leczony takimi lekami jak wemurafenib i kobimetynib (lub innymi lekami z tej grupy). Należałoby zatem usunąć odpowiednie zapisy z programów lekowych dotyczących leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka takich jak wzmiankowane kryterium (...). Pozostawienie tych zapisów w niezmienionej postaci będzie w mojej opinii skutkowało pozbawieniem chorych możliwości leczenia inhibitorami BRAF i MEK w sytuacji nawrotu choroby.*

Zdaniem eksperta *profilaktyka zachorowań na czerniaka i rozpoznawanie tej choroby we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania mogłoby się przyczynić do zmniejszenia częstości zachorowań na tę chorobę oraz do poprawy przeżywalności chorych ogółem.*

Zdaniem prof. Wojtukiewicza brak jest potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianych technologii oraz brak jest możliwości niewłaściwego zastosowania ocenianych leków w przypadku objęcia ich refundacją – *terapia skojarzona z udziałem inhibitora MEK i inhibitora BRAF może być stosowana wyłącznie u chorych na czerniaka z obecnością mutacji V600 w genie BRAF. Mutacja ta jest obecna u ok. 50% chorych na czerniaka.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. w Polsce we wskazaniu ICD-10 C43 (nowotwór złośliwy skóry) w ramach katalogu chemioterapii refundowane są

następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2b, melfalan, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna i winorelbina. Z powyższych substancji zarejestrowany jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych jest produkt leczniczy IntronA zawierający interferon-alfa-2b. Sposób finansowania produktu leczniczego IntronA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wykaz leków refundowanych we wskazaniu: nowotwór złośliwy skóry (ICD-10 C43) zarejestrowanych w leczeniu wspomagającym u pacjentów po resekcji zmian nowotworowych

Substancja czynna	Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	C.34.	bezpłatny
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858217	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	C.34.	bezpłatny

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Ponadto w ramach programów lekowych, w bardziej zaawansowanych etapach rozwoju choroby, finansowane są:

- wemurafenib i kobimetynib w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”);
- ipilimumab, niwolumab lub pembrolizumab w leczeniu czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (program B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”);
- terapia skojarzona dabrafenibem i trametynimem w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynimem (ICD-10 C43)”).

Warto nadmienić, iż zgodnie z kryteriami włączenia do powyższych programów lekowych, w przypadku wznowy choroby (nieresekcyjny lub uogólniony czerniak) u pacjenta po zastosowaniu adjuwantowego leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynimem, wątpliwość budzi możliwość zastosowania leczenia w ramach programu B.48 (wemurafenib i kobimetynib). Do programu B.48 można kwalifikować wyłącznie pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. W przypadku pozostałych ww. programów lekowych nie ma takich ograniczeń.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał terapię standardową (standardowe postępowanie terapeutyczne nie uwzględniające leczenia adjuwantowego). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (standardowe postępowanie terapeutyczne nieuwzględniające	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z rekomendacją NICE dla terapii adjuwantowej w czerniaku III stopnia, odpowiednim komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynimem jest terapia standardowa 	<p>Wybór terapii standardowej jako komparatora zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny.</p> <p>Jednakże z uwagi na toczący się równoległy proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
leczenia adjuwantowego)	<ul style="list-style-type: none"> W większości krajów, w tym w Polsce, powszechnie stosowaną terapią standardową po całkowitej resekcji czerniaka III stopnia jest obserwacja. Zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab, nie są refundowane w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem. W związku z powyższym zdecydowano o nieuwzględnieniu powyższych substancji czynnych jako komparatorów. Ponadto nie ma dostępnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem z niwolumabem i pembrolizumabem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem. Porównanie takie, w przypadku uwzględnienia tych substancji jako komparatorów dodatkowych, miałyby zatem ograniczoną wiarygodność. 	czerniakiem po całkowitej resekcji oraz pozytywne zaopiniowanie przez Agencję refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach RDTL we wskazaniu obejmującym wnioskowane, w opinii Agencji zasadne byłoby uwzględnienie niwolumabu i pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN i NICE w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji zaleca się stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem u pacjentów z mutacją BRAF V600. Dodatkowo NCCN wskazuje na możliwość stosowania wyłącznie obserwacji i zaznacza, iż wybór pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją powinien zależeć od ryzyka nawrotu choroby i ryzyka toksyczności leczenia. Najnowsze wytyczne NCCN nie rekomendują stosowania w terapii adjuwantowej ipilimumabu i interferonu alfa.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u wybranych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu tych terapii na przeżycie całkowite oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych.

Zgodnie z opinią profesora Wojtukiewicza *brak jest w chwili obecnej standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego.*

Lekami zarejestrowanymi obecnie w Europie do stosowania we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, oprócz terapii wnioskowanej, są:

- niwolumab (Opdivo) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji,
- pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji u dorosłych chorych,
- interferon-alfa-2b (IntronA) jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

Produkt leczniczy IntronA jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu czerniaka skóry (ICD-10 C43). Jednakże terapia tym lekiem nie jest zalecana w najnowszym wytycznym klinicznym, natomiast w wytycznym z lat 2015-2017 wskazano, iż terapia interferonem alfa w analizowanym wskazaniu nie ma wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Ponadto zgodnie z raportem OT.422.12.2019 w Polsce u pacjentów chorych na czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji stosuje się obserwację.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty wybór przez wnioskodawcę terapii standardowej (nieuwzględniającej leczenia adjuwantowego) jako komparatora należy uznać za zasadny. Jednakże zdaniem analityków Agencji ze względu na rejestrację w Europie w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji niwolumabu oraz pembrolizumabu oraz toczący się równolegle proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) i pozytywne zaopiniowanie przez Agencję refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach RDTL, we wskazaniu obejmującym wnioskowane, powyższe leki powinny zostać uznane za komparatory dodatkowe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem w porównaniu do terapii standardowej (obserwacji) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Populacja została zawężona do pacjentów z mutacją BRAF V600E lub V600K, [redacted]. Jednakże wskazane przez wnioskodawcę mutacje są najczęściej występującymi mutacjami w genie BRAF.
Interwencja	Adjuwantowe stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametinibem (2 mg, raz dziennie) przez 12 miesięcy.	Terapia neoadjuwantowa.	Dawkowanie i czas leczenia zgodne z ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar, a tym samym z zapisami programu lekowego.
Komparatory	Placebo (standardowe postępowanie bez leczenia adjuwantowego).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Zgodnie z APD wnioskodawcy terapia standardowa jest definiowana jako obserwacja. Ponadto jak wskazano w rozdziale 3.6 zdaniem analityków Agencji komparatorem dodatkowym w ramach przedłożonych analiz powinny być: niwolumab i pembrolizumab.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od przerzutów odległych, • czas wolny od nawrotu, • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia 	[redacted]
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, • badania kliniczne bez randomizacji 	Zastosowane kryteria nie przewidują włączenia badań obserwacyjnych służących ocenie skuteczności praktycznej. W AKL wnioskodawcy wskazano, że osobno wykonywano przegląd opracowań wtórnych, nie zdefiniowano natomiast w jaki sposób wyszukiwano badań dot. skuteczności

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			praktycznej – podano jedynie, że nie odnaleziono takich badań. Strategia wyszukiwania zastosowana w przeglądzie badań pierwotnych zawierała filtry, które mogły spowodować pominięcie badań obserwacyjnych. Należy jednak zauważyć, że filtrów tych nie zastosowano w ramach przeglądu opracowań wtórnych, w związku z czym można stwierdzić, że odnalezienie badań dot. efektywności praktycznej przez wnioskodawcę było możliwe. Analitycy Agencji nie odnaleźli badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia dotyczące populacji i interwencji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • publikacje w języku angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2013 r. włącznie, • publikacje w innych językach niż angielski i polski 	Wnioskodawca w ramach AKL zaznaczył, iż oprócz publikacji pełnotekstowych korzystał również z raportu opublikowanego na stronie European Medicines Agency (EMA).

OS – ang. overall survival; RFS – ang. relapse free survival

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 18 lutego 2019 r.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: Center for Reviews and Dissemination, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 24 kwietnia 2019 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację Schadendorf 2019, w której przedstawiono dane nt. oceny jakości życia z badania COMBI-AD, opublikowaną po dacie złożenia wniosku. Wyniki przedstawione w ww. publikacji zostały zaprezentowane w rozdziale 4.2.1.3

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł opracowań wtórnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii skojarzonej trametinibem i dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zidentyfikował i włączył jedno randomizowane badanie kliniczne (COMBI-AD), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej trametinibem i dabrafenibem w populacji pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzyskane w badaniu opisano w dwóch publikacjach pełnotekstowych: Long 2017 dotyczącej okresu obserwacji wynoszącego 33,6 mies. (mediana) oraz Hauschild 2018 dotyczącej okresu

obserwacji wynoszącego minimum 40 mies. Ponadto w ramach dyskusji wnioskodawca przedstawił wyniki oceny jakości życia pacjentów z badania COMBI-AD zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego Schadendorf 2018.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę badania COMBI-AD włączonego do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018, EPAR- Assessment report Mekinist I Tafinlar)**</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>GlaxoSmithKline, Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u></p> <p>Dabrafen b stosowany doustnie w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z trametynibem w dawce 2 mg raz dziennie.</p> <p><u>Kontrola (grupa II):</u></p> <p>Placebo.</p> <p>Leczenie prowadzono przez 12 mies. lub do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody lub śmierci.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Long 2017 – mediana 2,8 lat (33,6 mies.), minimum 2,5 roku (30 mies.)</p> <p>Grupa 1: mediana 34 mies.</p> <p>Grupa 2: mediana 33 mies.</p> <p>Hauschild 2018 – minimum 40 mies.:</p> <p>Grupa 1: mediana 44 mies.</p> <p>Grupa 2: mediana 42 mies.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <p>Skuteczność: analiza ITT (ang. intention to treat) – wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji;</p> <p>Bezpieczeństwo: pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) po przebytej całkowitej resekcji potwierdzonego histologicznie czerniaka stopnia zaawansowania IIIA (stopień ograniczony do przerzutów do węzłów chłonnych o rozmiarze > 1 mm), IIIB lub IIIC wg wersji 7. klasyfikacji AJCC¹; • obecność mutacji BRAF V600E lub V600K; • brak oznak resztkowej choroby nowotworowej w obrębie regionalnych węzłów chłonnych – całkowita resekcja czerniaka nie później niż 12 tygodni przed randomizacją; • ukończenie rekonwalescencji po radykalnej resekcji; • ocena sprawności w skali ECOG 0-1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza układowa terapia przeciwnowotworowa lub radioterapia z powodu czerniaka; • czerniak błon śluzowych lub gałki ocznej lub obecność nieresekcyjnych przerzutów in-transit; • obecność przerzutów odległych; • inny nowotwór złośliwy w wywiadzie lub obecnie, w tym czerniak – nie dotyczy chorych wolnych od nowotworu bez mutacji RAS od ≥ 5 lat, chorych po całkowitej resekcji 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS (ang. <i>relapse free survival</i>) w ocenie badacza – przeżycie bez nawrotu (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – ang. <i>overall survival</i>, przeżycie całkowite; • DMFS – ang. <i>distant metastasis-free survival</i>, czas do wystąpienia odległych przerzutów (czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych przerzutów odległych lub zgonu); • czas do wystąpienia nawrotu, (czas od randomizacji do nawrotu, uwzględniający cenzurowanie pacjentów zmarłych z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia); • bezpieczeństwo.

¹ IIIA

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń, zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – m koproprzerzuty (zdiagnozowane na podstawie biopsji i uzupełniającej limfadenektomii, jeśli wykonywano);

IIIB

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów
- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – mikroprzerzuty

IIIC

- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów
- pierwotna zmiana z owrzodzeniami lub bez owrzodzeń i zajęcie ≥ 4 węzłów lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzuty in transit/satelitarne z zajęciem węzłów chłonnych

W żadnym z wyżej opisanych stopni nie stwierdza się przerzutów odległych.

Źródło: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf> [data dostępu: 24.04.2019 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>nowotworu skóry innego niż czerniak, wyleczonych chorych z nowotworem złośliwym in situ, chorych z wieloma współistniejącymi ogniskami pierwotnymi;</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko sercowo-naczyniowe. <p>Do badania włączano również pacjentów z kwalifikującym się początkowo do resekcji nawrotem do węzłów chłonnych występującym po zdiagnozowaniu I lub II stopnia zaawansowania. Nie włączano pacjentów z nieznaną pierwotną zmianą.</p> <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 438 Grupa 2: 432</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 50 (zakres: 18-89) Grupa 2: 51 (zakres: 20-85)</p> <p><u>Liczba pacjentów – analiza bezpieczeństwa:</u> Grupa 1: 435 Grupa 2: 432</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:*</u> Long 2017 Grupa 1: 47 (10,7%) Grupa 2: 62 (14,4%) Hauschild 2018 Grupa 1: 50 (11,4%) Grupa 2: 65 (15,0%)</p>	

AJCC – American Joint Committee on Cancer; DMFS – przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RFS – przeżycie bez nawrotu (ang. relapse free survival)

*opracowane przez analityków Agencji

**analitycy Agencji korzystali również z informacji umieszczonych w rejestrze clinicaltrials.gov: NCT01682083

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania COMBI-AD za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego ocenie ryzyka błędu systematycznego.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację tej oceny, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	COMBI-AD
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niejasne*
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie
Ogółem	niskie

*ryzyko niskie wg oceny wnioskodawcy

Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i analityków Agencji badanie COMBI-AD charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Jednak zdaniem analityków Agencji zaślepienie oceny efektów wiąże się z niejasnym ryzykiem błędu, nie zaś niskim jak wskazuje wnioskodawca. Jest to związane z faktem, że oceny m.in. pierwszorzędnego punktu końcowego – RFS dokonywali badacze, którzy z uwagi na specyficzne działania niepożądane mogli mieć świadomość, że dany pacjent przyjmuje ocenianą interwencję. Jak wskazano w EPAR-Assessment report Mekinist i Tafinlar bardziej obiektywna mogłaby być centralna ocena radiologiczna tego punktu końcowego, jednak zdaniem analityków EMA nie ma nieścisłości pomiędzy oceną radiologiczną a kliniczną nawrotu choroby.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 41 w AKL wnioskodawcy):

- nieosiągnięcie mediany RFS, DMFS i OS w grupie przyjmującej wnioskowaną interwencję w badaniu COMBI-AD. Wnioskodawca wskazuje, że może to świadczyć o zbyt krótkim czasie trwania badania, jednocześnie przemawiając za wyższą skutecznością DAB + TRA.

Komentarz Agencji:

Badanie COMBI-AD nie uległo zakończeniu. Wg informacji z EPAR Mekinist i Tafinlar, wyniki kolejnej analizy OS będą dostępne prawdopodobnie w 2022 r.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- jak wskazano w EPAR Mekinist i Tafinlar, do badania COMBI-AD włączano pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby IIIA, jeżeli wielkość przerzutów do węzłów chłonnych przekraczała 1 mm, co mogło spowodować, że badanie nie objęło pacjentów o lepszej prognozie. Zastosowanie takiego kryterium nie ma swojego uzasadnienia w klasyfikacji AJCC i powoduje, że populacja z badania nie jest reprezentatywna względem wszystkich chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, [redacted];
- opis populacji włączonej do badania COMBI-AD z publikacji Long 2017 wskazuje, że jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania COMBI-AD było przejście uzupełniającej limfadenektomii. Tymczasem EPAR Mekinist i Tafinlar wskazuje, że odsetek pacjentów, u których wykonano limfadenektomię wartowniczych węzłów chłonnych wyniósł 53% w obu grupach biorących udział w badaniu. Wg protokołu badania, pacjenci powinni przejść limfadenektomię. Tym samym brak jest spójności co do wykonania u pacjentów limfadenektomii. [redacted];
- autorzy publikacji Long 2017 wskazują na zróżnicowanie między grupą DAB + TRA a grupą PLC w zakresie rodzaju stosowanej terapii w przypadku wystąpienia nawrotu choroby, tj. w przypadku nawrotu choroby mniejszy odsetek pacjentów otrzymał terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK w grupie badanej interwencji niż w grupie komparatora, co zdaniem autorów publikacji może mieć wpływ na wyniki analizy OS;
- w opublikowanym komentarzu do badania COMBI-AD Eggermont 2019 zauważano, że wyniki dla punktów końcowych – przeżycie bez przerzutów odległych i przeżycie bez nawrotu w zakresie liczby pacjentów narażonych na wystąpienie danego punktu końcowego są bardzo zbliżone w poszczególnych punktach czasowych. Ze względu na definicję ww. punktów liczba pacjentów narażonych na wystąpienie przerzutów odległych (przerzuty odległe lub zgon) powinna być wyższa niż liczba pacjentów, u których może dojść do nawrotu choroby (w ramach nawrotu mogło dojść do wystąpienia przerzutów regionalnych lub odległych lub zgonu). Zbliżone wartości sugerują dużą liczbę cenzurowanych danych w przypadku przeżycia bez przerzutów odległych i niezachowanie analizy ITT, co może mieć duży wpływ na wiarygodność wyników w tym zakresie. W odpowiedzi na komentarz Eggermont 2019, jeden z autorów publikacji do badania COMBI-AD przyznał, że część pacjentów została utracona z obserwacji w zakresie przeżycia bez przerzutów odległych, co może prowadzić do błędu. Jednak jego zdaniem, najprawdopodobniej błąd ten będzie działał na korzyść placebo ze względu na wyższą liczbę pacjentów, która uległa ocenzurowaniu w tej grupie względem chorych leczonych ocenianą interwencją.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 41 w AKL wnioskodawcy):

- wnioskodawca zwrócił uwagę na niewielką liczbę badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAB + TRA w terapii adjuwantowej czerniaka III stopnia po całkowitej resekcji oraz brak

badania pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej. Jednocześnie podkreślił jednak wartość badania COMBI-AD, które cechuje duża liczba ośrodków i pacjentów o zróżnicowanej charakterystyce (zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem stopnia choroby i typu mutacji BRAF);

- brak aktywnego komparatora. Wnioskodawca przedstawił argumenty, dla których zrezygnował z uznania interferonu α -2b, który jest wskazywany przez niektóre wytyczne, jako terapia alternatywna w ocenianym wskazaniu. Przede wszystkim stosowanie interferonu α -2b przynosi korzyści jedynie wyselekcjonowanej grupie chorych i charakteryzuje się wysokim ryzykiem działań niepożądanych i nie jest zalecane przez najnowsze wytyczne kliniczne.

Komentarz Agencji:

W AKL stwierdzono, że brak aktywnego komparatora może stanowić ograniczenie analizy. Należy podkreślić, że w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych Agencja wskazała dwie interwencje – niwolumab i pembrolizumab, których uwzględnienie jako komparatorów dodatkowych jest zasadne.

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu w ramach niniejszego opracowania wyników odnalezionych dowodów naukowych porównujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem z niwolumabem i pembrolizumabem. Ograniczają się one jednak do dwóch abstraktów konferencyjnych – Koruth 2019 i Toor 2019 opisanych w rozdziale 4.2.1.3. Z uwagi na taki sposób publikacji danych oraz metodę porównania (porównanie pośrednie) należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność tych dowodów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- należy zauważyć, że częstość badań kontrolnych służących wykryciu ewentualnego nawrotu może odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej, tzn. intensywność kontroli pacjentów w badaniu może być większa niż w rzeczywistości. Może to mieć wpływ na wyniki OS zarówno w grupie kontrolnej, jak i placebo, gdyż wcześniejsze wykrycie progresji choroby wiąże się z szybszym rozpoczęciem terapii, a co za tym idzie może skutkować wydłużeniem OS. W badaniu COMBI-AD ocenę kliniczną przeprowadzano raz w miesiącu w okresie pierwszych 12 mies., co 3 mies. do końca 2. roku obserwacji, a następnie co 6 mies., natomiast badania obrazowe – tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, przeprowadzano co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 mies. Rezonans magnetyczny mózgu wykonywano jedynie w przypadku wskazań klinicznych. W publikacji Mariuk-Jarema 2019, której autorami jest dwoje polskich ekspertów klinicznych, wskazano rekomendowane badania w czerniaku skóry wraz z ich częstotliwością. Przeprowadzanie badań przedmiotowych i podmiotowych, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej i ewentualnej okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych zalecane jest co 3-4 mies. przez pierwsze 2 lata, co 3-6 mies. do końca 5. roku, a następnie raz w roku. Natomiast tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-12 mies. przez pierwsze 3 lata. W stopniu IIIC/IIID opcjonalnie rekomenduje się wykonywanie tomografii mózgu raz w roku przez pierwsze 3 lata. Częstość kontroli pacjenta w początkowym etapie po resekcji przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu była więc wyższa niż jest to wskazane w ww. publikacji, ponadto pacjenci w badaniu klinicznym wykazują zazwyczaj wyższy *compliance* niż w rzeczywistości, w związku z tym w praktyce klinicznej chorzy mogą uzyskiwać gorsze wyniki niż pacjenci w badaniu COMBI-AD. Wydaje się jednak, że będzie mieć to większe znaczenie w przypadku pacjentów poddanych jedynie obserwacji, co jest związane zarówno z wykazaną przewagą terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad terapią standardową w zakresie ryzyka nawrotu, jak i wymaganiami programu lekowego, które mogą wpływać na zwiększenie *compliance* chorych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

W publikacji Long 2017 przedstawiono analizę wstępnych wyników badania COMBI-AD: data odcięcia 30.06.2017 r., mediana czasu obserwacji – 2,8 lat (33,6 mies.). Z uwagi na nieosiągnięcie mediany OS w żadnej z grup, w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka zgonów.

Tabela 16. Wyniki oceny przeżycia całkowitego – DAB + TRA vs. PLC

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.]	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	n (%)	N	n (%)	
OS*	Long 2017	mediana 33,6	438	60 (14)	432	93 (22)	0,57 (0,42; 0,79), p=0,0006**

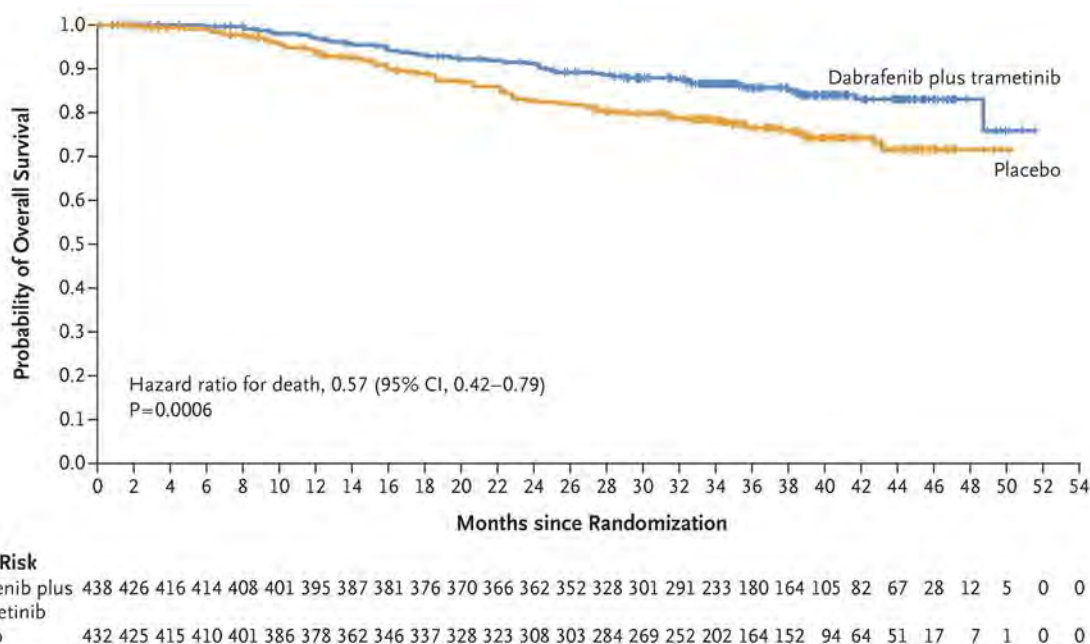
OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite, HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

*Wynik w postaci liczby/odsetka zgonów.

**Wynik uznany za nieistotny statystycznie (IS) z uwagi na nieprzekroczenie predefiniowanej granicy istotności statystycznej dla analizy wstępnej ($p < 0,000019$)

Autorzy publikacji Long 2017 oszacowali współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA na 97% dla 1 roku, 91% dla 2 lat oraz 86% dla 3 lat, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Mimo niskiej wartości p, uzyskane wyniki nie są IS, gdyż nie osiągnięto predefiniowanego progu istotności – $p < 0,000119$. Wyniki wskazują jednak trend na korzyść terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem i w opinii NICE (NICE 2018a) jest duża szansa uzyskania korzystnego efektu terapii DAB + TRA w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Long 2017.

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) – wyniki dla daty odcięcia 30.06.2017 r. (źródło: Long 2017)



Dla mediany okresu obserwacji 33,6 mies., najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach był czerniak – 54 chorych z grupy DAB + TRA (12% spośród pacjentów biorących udział w badaniu) i 77 chorych z grupy PLC (18%). W przypadku pozostałych zgonów przyczynę określono jako inną lub nieznaną, przy czym w tej grupie pacjentów do nawrotu czerniaka doszło u 5/6 chorych z grupy DAB + TRA i 15/16 z grupy PLC.

W publikacji Hauschild 2018, w której prezentowane są dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu COMBI-AD, nie przedstawiono aktualizacji wyników analizy OS. Zgodnie z informacjami z EPAR Mekinist i Tafinlar, kolejna analiza OS zaplanowana jest w momencie osiągnięcia liczby ok. 299 zgonów (50% liczby zgonów wyznaczającej ostateczną analizę OS) i będzie dostępna prawdopodobnie w 2022 r. W momencie przeprowadzenia analizy wpływu leczenia na OS, której wyniki opublikowano w Long 2017, osiągnięto 26% zakładanej liczby zgonów wymaganych do ostatecznej analizy, dlatego należy uznać, że dane te nie są

wystarczająco dojrzałe by móc jednoznacznie wnioskować o skuteczności ocenianej interwencji w zakresie wpływu na przeżycie całkowite.

Warto podkreślić, że na wyniki OS w badaniu COMBI-AD, oprócz zastosowanego leczenia adjuwantowego lub jego braku, ma wpływ również dalsze postępowanie medyczne w przypadku pacjentów z nawrotem choroby. W publikacji Long 2017 i w EPAR Mekinist i Tafinlar dostępne są dane dot. dalszej terapii pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki na podstawie EPAR, gdyż zaprezentowane tam dane odnoszą się do pacjentów, u których wystąpił nawrót, zaś w publikacji Long 2017 przedstawiono wyniki dla populacji chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku zgodnie z randomizacją (mITT). Należy zauważyć, że podobne odsetki pacjentów w obu grupach stosowały układową terapię przeciwnowotworową w wypadku nawrotu choroby. Istnieją jednak różnice w zakresie rodzaju stosowanej terapii – większy odsetek chorych z grupy DAB + TRA względem PLC przyjmował immunoterapię (52% vs. 38%), natomiast mniejszy odsetek chorych stosował leczenie ukierunkowane molekularnie – inhibitory BRAF i MEK (37% vs. 55%).

Tabela 17. Rodzaj terapii przeciwnowotworowej wśród pacjentów z nawrotem

Rodzaj terapii	DAB + TRA, N=163 n (%)	PLC, N=247 n (%)
Terapia przeciwnowotworowa ogółem	141 (87)	203 (82)
Systemowa terapia przeciwnowotworowa	114 (70)	178 (72)
Immunoterapia	84 (52)	95 (38)
Leczenie ukierunkowane molekularnie	61 (37)	135 (55)
Inhibitor BRAF	63 (14)	137 (32)
Inhibitor MEK	47 (11)	77 (18)
Chemioterapia	20 (5)	23 (5)
Leki biologiczne	6 (1)	12 (3)
Leczenie eksperymentalne	6 (1)	19 (4)
Inna terapia	2 (<1)	0 (0)
Interwencja chirurgiczna	78 (18)	131 (30)
Radioterapia	60 (14)	73 (17)

Jakość życia

W rozdziale 6.4 AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dot. oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniu COMBI-AD zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnej Schadendorf 2018. Ze względu na fakt, że w momencie weryfikacji analiz wnioskodawcy dostępna była już pełnotekstowa wersja tej analizy (Schadendorf 2019), wyniki oceny jakości życia na jej podstawie zostały omówione przez analityków Agencji w rozdziale 4.2.1.3.

Pozostałe punkty końcowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pozostałych, surogatowych punktów końcowych ocenianych w badaniu COMBI-AD. Wyniki z publikacji Long 2017 dotyczą daty odcięcia 30.06.2017 r., natomiast z publikacji Hauschild 2018 – 30.04.2018 r.

Tabela 18. Wyniki oceny skuteczności DAB + TRA vs PLC – pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.], mediana	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
RFS*	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,47 (0,39; 0,58), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (DAB + TRA) vs 42 (PLC)	438	n.o. (46,9; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,49 (0,40; 0,59), b.d.
DMFS	Long 2017	33,6	438	n.o. (n.o.; n.o.)	432	n.o. (41,2; n.o.)	0,51 (0,40; 0,65), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (DAB + TRA) vs 42 (PLC)	438	n.o. (b.d.)	432	n.o. (b.d.)	0,53 (0,42; 0,67); b.d.

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.], mediana	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
FFR	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,3)	0,47 (0,39; 0,57), p<0,001

b.d. – brak danych; DMFS – ang. *distant metastasis-free survival*, przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów; FFR – ang. *freedom from relapse*, czas wolny od nawrotu; n.o. – nie osiągnięto; RFS – ang. *relapse-free survival*; przeżycie bez nawrotu choroby; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*)

*w AKL wnioskodawcy punkt końcowy został oznaczony skrótem PFS

W publikacji Long 2017 podano, że współczynnik przeżycia bez nawrotu w grupie DAB + TRA wyniósł dla 1 roku 88%, dla 2 lat 67%, dla 3 lat 58%, natomiast w grupie PLC odpowiednio 56%, 44%, i 39%. Zgodnie z wynikami analizy z publikacji Hauschild 2018 współczynnik ten wyniósł 59% (95% CI: 55%; 64%) dla 3 lat i 54% (95% CI: 49%; 59%) dla 4 lat w grupie ocenianej interwencji oraz odpowiednio 40% (95% CI: 35%; 45%) i 38% (95% CI: 34%; 44%) w grupie przyjmującej PLC.

Do dnia 30.04.2018 r. 174 (40%) pacjentów z grupy DAB + TRA oraz 253 (59%) z grupy PLC doświadczyło nawrotu choroby. Szczegóły dotyczące rodzajów nawrotu przedstawiono w tabeli poniżej – poza jednoczesnym wystąpieniem przerzutów lokalnych i odległych, gdzie różnica między grupami była niewielka (2% vs. 1%), wszystkie zdarzenia raportowano rzadziej w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC.

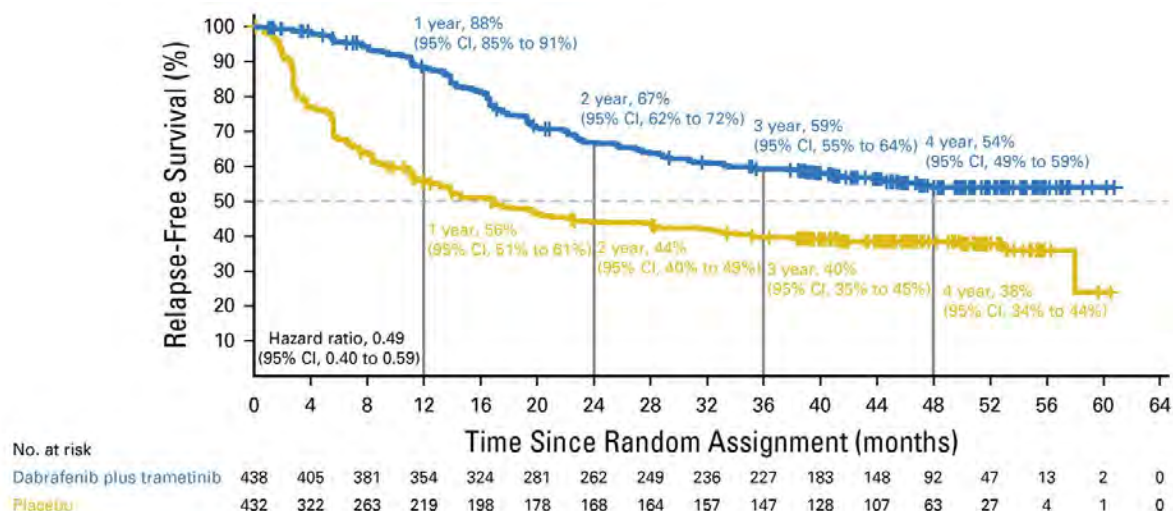
Według autorów publikacji Hauschild 2018 analiza wyników dla późniejszej daty odcięcia potwierdziła klinicznie istotną różnicę na korzyść terapii skojarzonej DAB i TRA względem placebo w zakresie RFS – ryzyko nawrotu niższe o 51% w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w publikacji tej na podstawie modelu Weibulla oszacowano, że 54% chorych leczonych DAB i TRA względem 37% przyjmujących PLC może nigdy nie doświadczyć nawrotu choroby.

Predefiniowana analiza w podgrupach wykazała, że różnica w RFS jest istotna statystycznie, niezależnie od wieku, stopnia zaawansowania choroby wg 7. wersji klasyfikacji AJCC oraz rodzaju przerzutów do węzłów chłonnych. Analiza post-hoc w podgrupach zależnych od obecności owrzodzeń również wykazała IS przewagę DAB + TRA nad PLC. Natomiast przeprowadzona post-hoc analiza w podgrupach wyróżnionych względem stopnia zaawansowania choroby wg 8. wersji klasyfikacji AJCC wykazała, że różnica między grupami jest nieistotna statystycznie w przypadku podgrupy ze stopniem zaawansowania IIIA².

Poniższy rysunek przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez nawrotu – wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Wg EPAR Mekinist i Tafinlar przebieg krzywych jest interpretowalny do ok. 38 mies. (po tym czasie w obu ramionach występuje duża liczba wyników ocenianych), co zostało uznane za wystarczające z uwagi na fakt, że większość nawrotów występuje w okresie < 3 lat. Stwierdzono, że liczba zdarzeń występujących po 3 latach jest niska w obu ramionach i wykazuje tendencję do stabilizacji.

² Wśród zmian jakie nastąpiły w 8. edycji klasyfikacji AJCC jest stworzenie czwartej podgrupy (IIID) w ramach III stopnia zaawansowania choroby. Stopień zaawansowania IIIA obejmuje chorych o następującej charakterystyce: pierwotna zmiana do 1 mm niezależnie od występowania owrzodzenia lub nie/zmiana wielkości >1,0 mm do 2,0 mm bez owrzodzeń; zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych bez objawów klinicznych; brak przerzutów in-transit, satelitarnych i mikrosatelitarnych

Źródło: <https://cancerstaging.org/CSE/Physician/Documents/Melanoma%202.2.18.pdf> [data dostępu: 24.04.2019 r.]

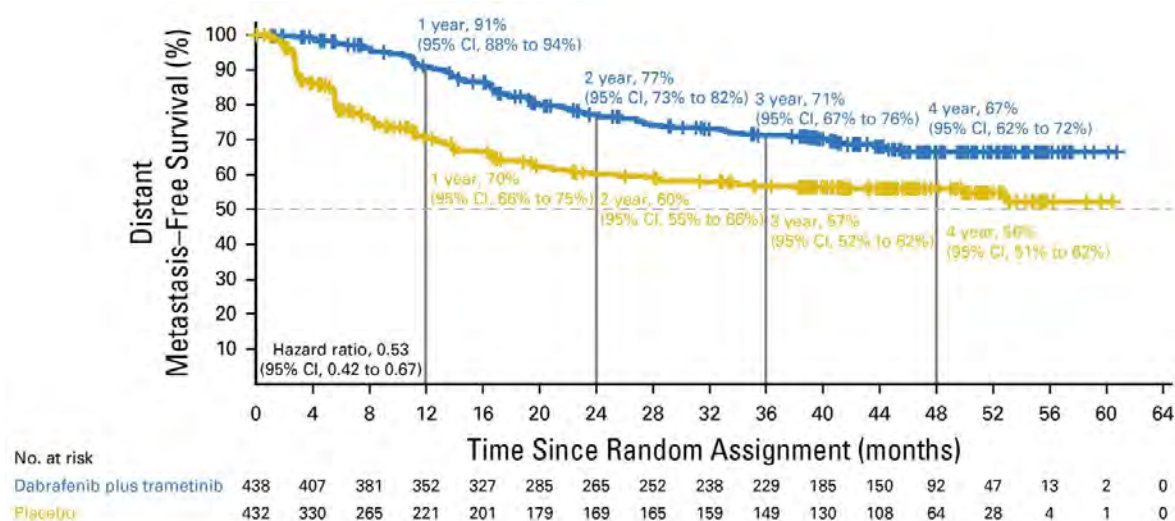
Rysunek 2. Przeżycie bez nawrotu (RFS) – wyniki dla daty odcięcia 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)**Tabela 19. Szczegółowe dane dotyczące nawrotów choroby, data odcięcia: 30.04.2018 r.**

Zdarzenie	DAB + TRA		PLC	
	N	n (%)	N	n (%)
Nawrót (ogółem)	438	174 (40)	432	253 (59)
Tylko przerzuty lokalne/regionalne		56 (13)		110 (25)
Tylko przerzuty odległe		102 (23)		130 (30)
Jednocześnie przerzuty lokalne i odległe		9 (2)		6 (1)
Kolejne ognisko czerniaka pierwotnego		9 (2)		8 (2)
Zgon*		3 (<1)		1 (<1)

*dotyczy pacjentów, u których przed śmiercią nie doszło do nawrotu lub pojawienia się kolejnego czerniaka pierwotnego

Analicyści Agencji odnaleźli w EPAR Mekinist i Tafinlar opis wyników analizy wrażliwości przeprowadzonej dla oceny przeżycia bez nawrotu, uwzględniającej alternatywne: sposób stratyfikacji, definiowanie zdarzeń podlegających analizie, wybór danych podlegających cenzurowaniu, sposób obliczania HR. Analiza ta wykazała niewielkie wahania wartości HR między 0,47 a 0,48. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia na podstawie wieloczynnikowego modelu Coxa, w którym za kowarianty przyjęto płeć, stopień klasyfikacji guza, obecność owrzodzeń, stan węzłów chłonnych, obecność lub brak przerzutów in-transit i podtyp czerniaka. Oszacowany w ten sposób HR wyniósł 0,43 (95% CI: 0,35; 0,53).

W przypadku punktu końcowego: czas do wystąpienia przerzutów odległych uzyskano IS wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla obu rozpatrywanych okresów. W publikacji Long 2017 podano, że wystąpienie odległych przerzutów lub zgon stwierdzono u 110 (25%) chorych leczonych ocenianą interwencją oraz 152 (35%) pacjentów przyjmujących PLC – zaistniała różnicę uznano za istotną klinicznie. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w EPAR Mekinist i Tafinlar, liczba zdarzeń w grupie DAB + TRA wyniosła 118 (27%), a w grupie PLC 155 (36%). Współczynnik przeżycia bez odległych przerzutów na podstawie analizy danych dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł w grupie leczonej terapią skojarzoną DAB + TRA 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94) dla 1 roku, 0,77 (95% CI: 0,73; 0,82) dla 2 lat i 0,71 (95% CI: 0,67; 0,76) dla 3 lat oraz odpowiednio 0,70 (95% CI: 0,66; 0,75), 0,60 (95% CI: 0,55; 0,66) i 0,57 (95% CI: 0,52; 0,62) dla PLC. Na poniższym rysunku przedstawiono przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla przeżycia bez odległych przerzutów, na podstawie wyników dłuższego okresu obserwacji.

Rysunek 3. Przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS) – wyniki dla daty odcięcia: 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)

W badaniu COMBI-AD oceniano również czas wolny od progresji z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, których zgon nastąpił z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia (FFR – ang. *freedom from relapse*). Wyniki dla tego punktu końcowego zostały przedstawione jedynie w publikacji Long 2017 dla krótszego okresu obserwacji i są bardzo zbliżone do wyników RFS. W grupie DAB + TRA odnotowano 163 (37%) nawroty choroby, natomiast w grupie PLC – 247 (57%). Odnotowano dwa zgony związane z czerniakiem lub przyjmowanym leczeniem – oba w grupie przyjmującej ocenianą interwencję.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30.06.2017 r.), mediana czasu obserwacji 33,6 mies.

Zgodnie z informacją odnaniezoną przez analityków Agencji w EPAR Mekinist i Tafinlar dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu rozpoczęcia leczenia do 30. dnia po zakończeniu przyjmowania terapii. Dłuższy okres raportowania obejmował ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i przypadki nowotworów złośliwych.

Zgony

Odnotowano 1 zgon związany ze zdarzeniem niepożądany (zapalenie płuc), który wystąpił w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA.

Inne zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należą: gorączka, zmęczenie, mdłości, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów).

W grupie wnioskowanej interwencji IS 3,5-krotnie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane oraz IS ok. 3-krotnie częściej odnotowywano poważne zdarzenia niepożądane (3. i 4. stopnia).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u > 10% chorych stosujących DAB + TRA. Poza astenią i nadciśnieniem tętniczym (dla których nie wykazano IS różnic między grupami), wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u > 10% chorych występowały IS częściej w ramieniu ocenianej interwencji. W tabeli poniżej zaprezentowano natomiast dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (3. lub 4. stopnia) występujących u ≥ 4% chorych z grupy DAB + TRA – niezależnie od rodzaju zdarzenia prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie leczonej DAB + TRA było od ok. 3 do ok. 19 razy większe niż w przypadku chorych przyjmujących placebo.

Należy zwrócić uwagę na wysokie odsetki chorych zaprzestających leczenia lub redukujących dawkowanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (odpowiednio 38% i 26% w grupie DAB + TRA vs. 3% w obu przypadkach w grupie PLC). Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było IS ponad 9-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutkującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe.

Wystąpienie nowych ognisk pierwotnych czerniaka odnotowano w przypadku 11 (3%) chorych z grupy DAB + TRA i 10 (2%) w grupie PLC. Rak płaskonabłonkowy skóry lub rogowiak kolczystokomórkowy wystąpiły u 8 (2%) pacjentów z grupy DAB + TRA i 7 (2%) chorych przyjmujących PLC. Rak podstawnokomórkowy raportowano u 19 (4%) chorych stosujących ocenianą interwencję i 14 (3%) pacjentów z grupy PLC. Natomiast nowotwory złośliwe niezlokalizowane w skórze stwierdzono u odpowiednio 10 (2%) i 4 (1%) chorych. Różnice między grupami w zakresie wystąpienia ww. zdarzeń były nieistotne statystycznie.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych z grupy DAB + TRA w badaniu COMBI-AD

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	422 (97)	380 (88)	1,10 (1,06; 1,15); p<0,001	0,09 (0,06; 0,13); p<0,001
Ciężkie zdarzenia niepożądane	155 (36)	44 (10)	3,50 (2,57; 4,76); p<0,001	0,25 (0,20; 0,31); p<0,001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki ^A	289 (66)	65 (15)	4,42 (3,49; 5,58); p<0,001	0,51 (0,46; 0,57); p<0,001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	167 (38)	11 (3)	15,08 (8,31; 27,35); p<0,001	0,36 (0,31; 0,41); p<0,001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	114 (26)	12 (3)	9,43 (5,28; 16,85); p<0,001	0,23 (0,19; 0,28); p<0,001
Gorączka	273 (63)	47 (11)	5,77 (4,36; 7,63); p<0,001	0,52 (0,46; 0,57); p<0,001
Zmęczenie	204 (47)	122 (28)	1,66 (1,39; 1,99); p<0,001	0,19 (0,12; 0,25); p<0,001
Mdłości	172 (40)	88 (20)	1,94 (1,56; 2,42); p<0,001	0,19 (0,13; 0,25); p<0,001
Ból głowy	170 (39)	102 (24)	1,66 (1,35; 2,03); p<0,001	0,15 (0,09; 0,22); p<0,001
Dreszcze	161 (37)	19 (4)	8,42 (5,33; 13,28); p<0,001	0,33 (0,28; 0,38); p<0,001
Biegunka	144 (33)	65 (15)	2,20 (1,69; 2,86); p<0,001	0,18 (0,12; 0,24); p<0,001
Wymioty	122 (28)	43 (10)	2,82 (2,04; 3,88); p<0,001	0,18 (0,13; 0,23); p<0,001
Bóle stawów	120 (28)	61 (14)	1,95 (1,48; 2,58); p<0,001	0,13 (0,08; 0,19); p<0,001
Wysypka	106 (24)	47 (11)	2,24 (1,63; 3,07); p<0,001	0,13 (0,08; 0,18); p<0,001
Kaszel	73 (17)	33 (8)	2,20 (1,49; 3,24); p=0,001	0,09 (0,05; 0,13); p<0,001
Ból mięśni	70 (16)	40 (9)	1,74 (1,21; 2,50); p=0,003	0,07 (0,02; 0,11); p=0,002
Podwyższony poziom ALT	67 (15)	6 (1)	11,09 (4,86; 25,29); p<0,001	0,14 (0,10; 0,18); p<0,001
Przeziębienie	67 (15)	29 (7)	2,29 (1,52; 3,47); p<0,001	0,09 (0,05; 0,13); p<0,001
Podwyższony poziom AST	63 (14)	7 (2)	8,94 (4,14; 19,29); p<0,001	0,13 (0,09; 0,16); p<0,001
Ból kończyn	60 (14)	38 (9)	1,57 (1,07; 2,30); p=0,022	0,05 (0,01; 0,09); p=0,020

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Astenia	58 (13)	42 (10)	1,37 (0,94; 1,99); p=0,098	0,03 (-0,01; 0,08); p=0,095**
Obrzęk obwodowy	58 (13)	19 (4)	3,03 (1,84; 5,00); p<0,001	0,09 (0,05; 0,13); p<0,001
Suchość skóry	55 (13)	32 (7)	1,71 (1,13; 2,58) p=0,012	0,05 (0,01; 0,09); p=0,010
Trądzikopodobne zapalenie skóry*	54 (12)	10 (2)	5,36 (2,77; 10,39); p<0,001	0,10 (0,07; 0,14); p<0,001
Zaparcia	51 (12)	27 (6)	1,88 (1,20; 2,93); p=0,006	0,05 (0,02; 0,09); p=0,005
Nadciśnienie	49 (11)	35 (8)	1,39 (0,92; 2,10); p=0,118	0,03 (-0,01; 0,07); p=0,115**
Obniżony apetyt	48 (11)	25 (6)	1,91 (1,20; 3,03); p=0,006	0,05 (0,02; 0,09); p=0,005
Rumień	48 (11)	14 (3)	3,40 (1,91; 6,08); p<0,001	0,08 (0,04; 0,11); p<0,001

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; nd. – nie dotyczy; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

^w AKL wnioskodawcy zdarzenie określone jako „prowadzące do opóźnienia dawki”

*w AKL wnioskodawcy zdarzenie określone jako trądzik

**obliczenia analityków Agencji

Tabela 21. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane u \geq 4% chorych z grupy DAB + TRA na podstawie publikacji Long 2017

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	180 (41)	61 (14)	2,93 (2,26; 3,79); p<0,001	0,27 (0,22; 0,33); p<0,001
Gorączka	23 (5)	2 (<1)	11,42 (2,71; 48,14); p=0,001	0,05 (0,03; 0,07); p<0,001
Zmęczenie	19 (4)	1 (<1)	18,87 (2,54; 140,33); p=0,004	0,04 (0,02; 0,06); p<0,001
Podwyższony poziom ALT	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,007	0,03 (0,02; 0,05); p<0,001
Podwyższony poziom AST	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,007	0,03 (0,02; 0,05); p<0,001
Nadciśnienie	25 (6)	8 (2)	3,10 (1,42; 6,80); p=0,005	0,04 (0,01; 0,06); p=0,003

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji odnaleźli pełnotekstową publikację Schadendorf 2019 dotyczącą wyników oceny jakości życia z badania COMBI-AD, opublikowaną po dacie złożenia wniosku, której wyniki przedstawiono poniżej. Ponadto, w związku z uznaniem leków Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) za komparatory dodatkowe w niniejszym rozdziale postanowiono przedstawić wyniki pochodzące z abstraktów konferencyjnych Koruth 2019 i Toor 2019, w których zaprezentowano wyniki metaanaliz sieciowych porównujących ww. leki z wnioskowaną interwencją.

Ocena jakości życia w badaniu COMBI-AD

Jakość życia w badaniu COMBI-AD stanowiła eksploracyjny punkt końcowy oceniany za pomocą części opisowej i analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L. Część opisowa zawiera 5 domen: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta – użyteczności (EQ-5D utility score), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Część analogowa EQ VAS stanowi skalę od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Autorzy publikacji Schadendorf 2019 za istotną klinicznie różnicę uznali zmianę/różnicę między grupami o 7 pkt w skali VAS i 0,08 pkt w ocenie wyrażonej za pomocą użyteczności. Wyniki przedstawione w publikacji Schadendorf 2019 dotyczą populacji ITT i pochodzą z krótszego okresu obserwacji – data odcięcia 30 czerwca 2017 r. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki na zakończenie leczenia (12. mies.) i dla najdłuższego okresu obserwacji (48. mies.).

Tabela 22. Wyniki badania COMBI-AD – zmiana jakości życia względem początku badania

Okres oceny	Ocena	DAB + TRA			PLC			Różnica między grupami (95% CI), wartość p*		
		N	Wartość początkowa średnia (SD)	Zmiana względem początku badania średnia (SD**)	N	Wartość początkowa średnia (SD)	Zmiana względem początku badania średnia (SD**)			
12. mies.	EQ-5D-3L utility score	330	EQ-5D-3L utility score: N=429 0,86 (0,18)	-0,0037 (0,16)	23 3	EQ-5D-3L utility score: N=422 0,87 (0,17)	0,0079 (0,15)	-0,0116 (-0,0376; 0,0144), p=0,382		
	EQ-5D-3L VAS	325		0,14 (18,39)	23 2		-0,02 (17,97)	0,16 (-2,89; 3,22), p=0,918		
48. mies.	EQ-5D-3L utility score	41		EQ-5D-3L VAS: N=425 79,0 (21,88)	0,0212 (0,09)		30	EQ-5D-3L VAS: N=420 80,4 (19,07)	0,0314 (0,08)	-0,0102 (-0,0501; 0,0297), p=0,617
	EQ-5D-3L VAS	43			5,79 (7,41)		30		6,77 (7,39)	-0,98 (-4,44; 2,47), p=0,576

*różnica wyznaczona za pomocą analizy ANCOVA, model powtarzanych pomiarów

**w publikacji podano wartości SE, wartości SD zostały obliczone przez analityków Agencji

W badaniu nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian względem początku badania w ramach poszczególnych grup oraz klinicznie istotnych różnic między grupami w żadnym z ocenianych punktów czasowych.

Wykonano analizę post hoc porównującą jakość życia wśród pacjentów z grupy DAB + TRA, u których w trakcie leczenia wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane z chorymi przyjmującymi wnioskowaną interwencję, u których nie raportowano poszczególnych zdarzeń. Uzyskane w jej wyniku różnice między grupami były nieistotne klinicznie. Jednocześnie autorzy publikacji zwracają uwagę, że wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na fakt, że ocena jakości życia pacjentów była przeprowadzona w predefiniowanym okresie, który mógł być odległy w czasie od momentu zdarzenia.

Do IS pogorszenia jakości życia zarówno w skali VAS, jak i w ocenie wyrażonej w postaci użyteczności w obu grupach doszło w przypadku wystąpienia nawrotu (różnica względem wyniku sprzed nawrotu – skala VAS: MD=-6,02, p=0,003 w grupie DAB + TRA i MD=-6,84, p<0,0001 w grupie PLC, EQ-5D-3L utility score: MD=-0,0626, p<0,0001 w grupie DAB + TRA i MD=-0,0748, p<0,0001 w grupie PLC). Niezależnie od sposobu oceny uzyskane różnice między grupami nie osiągnęły istotności klinicznej.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów w badaniu COMBI-AD charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością, co podkreślają również autorzy publikacji Schadendorf 2019. Przede wszystkim należy podkreślić, że jakość życia stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, tzn. badanie nie zostało zaprojektowane pod względem tego punktu i jak wskazano w publikacji Schadendorf 2019 nie zapewniło odpowiedniej mocy statystycznej pozwalającej na porównanie między grupami. Ponadto, należy zauważyć, że z upływem okresu obserwacji liczba pacjentów, dla których dostępne były wyniki znacząco malała, co dodatkowo utrudniało wykazanie istotności statystycznej. Dodatkowo, co również wskazano w ww. publikacji, brak różnic w jakości życia między grupami mimo wyższej częstości zdarzeń niepożądanych w grupie DAB + TRA może wynikać z faktu, że pacjenci byli poddawani ocenie w predefiniowanych momentach obserwacji niezależnie od występujących zdarzeń. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D dokonuje się pomiaru jakości życia w momencie oceny, w związku z czym zdarzenie, które wystąpiło w innym momencie mogło nie mieć wpływu na daną ocenę.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib z pembrolizumabem i niwolumabem

Koruth 2019

W abstrakcie konferencyjnym Koruth 2019 przedstawiono wyniki porównania skojarzenia dabrafenibu i tramety nibu z innymi interwencjami, w tym niwolumabem i pembrolizumabem w terapii adjuwantowej czerniaka skóry o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała zbliżone wyniki pod względem poprawy RFS (przeżycie bez nawrotów choroby) i DMFS (przeżycie wolne od odległych przerzutów) dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem z pembrolizumabem (brak danych dla DMFS). Podobne wyniki dla porównania RFS uzyskano również w podgrupie chorych z mutacją BRAF. Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Terapia skojarzona dabrafenibem i tramety nibem wiązała się ze statystycznie istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (DAEs, ang. discontinuations due to adverse events) w porównaniu z niwolumabem oraz podobną częstością w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i tramety nibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. serious adverse events) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

Toor 2019

W abstrakcie Toor 2019 przedstawiono wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i innych interwencji stosowanych w terapii adjuwantowej czerniaka bez przerzutów, w tym skojarzenia dabrafenibu i tramety nibu. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała brak statystycznie istotnej różnicy pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania niwolumabu z pembrolizumabem (HR=0,88; 95% przedział wiarygodności [CrI, ang. *credible interval*] 0,62;1,24) oraz dla porównania niwolumabu z dabrafenibem i tramety nibem (HR=1,07; 95%CrI: 0,77; 1,48). Wyniki analizy przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR dały odmienne wyniki, niż przy założeniu stałej wartości HR:

- w porównaniu z dabrafenibem i tramety nibem, terapia niwolumabem skutkowała IS zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby w dłuższym okresie obserwacji; HR=5;25 (95%CrI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach terapii i HR=0,26 (95%CrI: 0,12; 0,56) po 30 miesiącach terapii;
- w porównaniu z pembrolizumabem, terapia niwolumabem wiązała się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka nawrotu choroby po 1 miesiącu terapii (HR=0,31; 95%CrI: 0,10; 0,93), a wyniki po tym okresie były porównywalne.

Niwolumab wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i tramety nibem, nie wskazano jednak szczegółowych wyników. Zgodnie z podanymi informacjami porównanie w zakresie bezpieczeństwa dotyczyło występowania zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia oraz zaprzestania leczenia.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

W Charakterystykach Produktów Lecznicznych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej tramety nibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC), nowego czerniaka pierwotnego lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z tramety nibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z tramety nibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)/zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąszcową chorobę płuc/zapalenie płuc, zaburzenia widzenia, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolność nerek, zapalenie trzustki, zakrzepicę żył głębokich/zatorowość płucną. Raportowano również zapalenie okężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 20\%$) terapii skojarzonej należą: gorączka, nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, dreszcze, ból głowy, wymioty, bóle

stawów, nadciśnienie, wysypka i kaszel. W ChPL Mekinist oraz w ChPL Tafinlar znajdują się informacje o możliwym wpływie DAB i TRA na płodność u ludzi.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Tafinlar i Mekinist przedstawiono poniżej. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametinib w skojarzeniu z dabrafenibem (1076 pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji, nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenia układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy), brodawczak (brodawczak, brodawczak skóry), brodawka łojotokowa (czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania)
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość na leki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, obrzęk wokół oka
	Niezbyt często	Chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, krwotok (krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon)
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry, świąd, wysypka, zacerwienie (rumień, rumień uogólniony)
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni (w tym sztywność mięśniowo-szkieletowa)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; cuSCC – rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację o sygnale dotyczącym wystąpienia sepsy podczas stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem. Komitet PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) nie rekomendował związanych z tym zdarzeniem zmian w zapisach ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla produktów leczniczych Mekinist lub Tafinlar.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem.

WHO

W bazie VigiAccess nie ma możliwości wyodrębnienia zgłoszeń dotyczących terapii skojarzone DAB + TRA. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dabrafenibu w monoterapii oraz trametinibu w monoterapii były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio: 4596; 4539) – w tym najczęściej gorączka (odpowiednio: 1951 i 1785), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy (odpowiednio: 1537; 1394), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (1451; 1473) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1428; 1517). Należy zwrócić uwagę, że w obrębie kategorii „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy” zdecydowaną większość stanowią zgłoszenia dotycząca progresji choroby lub wystąpienia przerzutów.

[<http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu: 29.04.2019 r.]

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedno badanie randomizowane COMBI-AD, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem z placebo w populacji pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe). Przyjęta w tym badaniu grupa kontrolna – placebo odpowiada komparatorowi obranemu w przedłożonych analizach HTA, tzn. obserwacji.

Badanie COMBI-AD nie zostało zakończone, a dane dot. przeżycia całkowitego, przeżycia bez nawrotu, przeżycia bez przerzutów odległych, czy czasu wolnego od nawrotu są niedojrzałe, tzn. do momentu daty odcięcia najnowszej opublikowanej analizy nie uzyskano mediany dla ww. punktów końcowych przynajmniej w jednej z porównywanych grup. Dostępne wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między skojarzeniem dabrafenibu i trametinibu a placebo w zakresie przeżycia całkowitego – mimo niskiej wartości p ($p=0,0006$) nie osiągnięto predefiniowanego progu istotności statystycznej ($p<0,000019$). Można stwierdzić jednak trend w kierunku przewagi ocenianych leków.

W badaniu COMBI-AD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny jakości życia, co wg autorów publikacji Schadendorf 2019 świadczy o braku negatywnego wpływu wnioskowanej terapii adjuwantowej, na jakość życia pacjentów. Należy jednak podkreślić, że ocena jakości życia była eksploracyjnym punktem końcowym, a dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów. W związku z tym brak istotności statystycznej wyników może wynikać z braku wystarczającej mocy statystycznej badania, a uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Niemniej w badaniu COMBI-AD wykazano, że ryzyko nawrotu lub zgonu jest o 51% niższe wśród pacjentów stosujących dabrafenib i trametinib względem chorych otrzymujących placebo (HR=0,49; 95% CI: 0,40; 0,59 dla 42-44 mies. obserwacji). Ponadto warto podkreślić, że mimo niedojrzałości danych, w EPAR Mekinist i Tafinlar stwierdzono, że przebieg krzywych Kaplana-Meiera jest interpretowalny do ok. 38 mies. (po tym czasie w obu ramionach występuje duża liczba wyników ocenzonego), co uznano za wystarczające, ponieważ większość nawrotów występuje w okresie < 3 lat. W grupie wnioskowanej interwencji stwierdzono również istotnie statystycznie niższe o 47% względem placebo ryzyko przerzutów odległych (HR=0,53; 95% CI: 0,42; 0,67 dla 42-44 mies. obserwacji), a także istotnie statystycznie o 53% niższe ryzyko nawrotu (HR=0,47; 95% CI: 0,39; 0,57, wyniki dla ok. 34 mies. obserwacji).

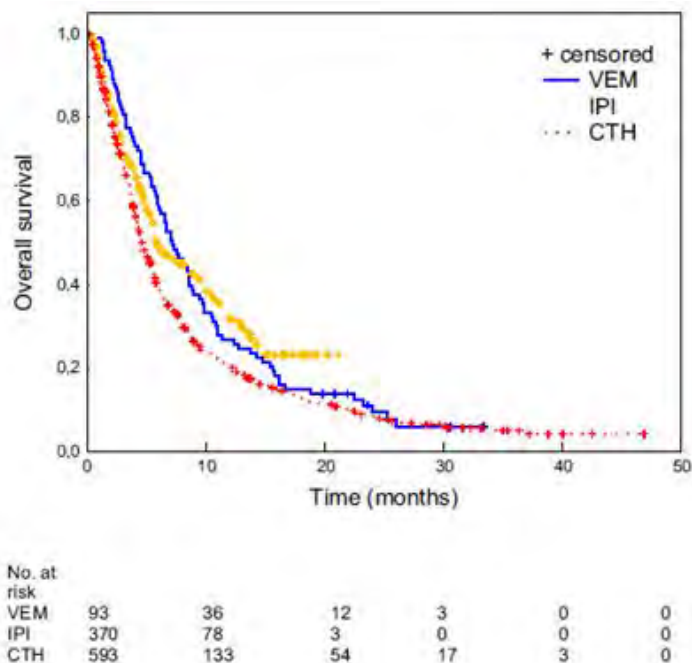
W zakresie bezpieczeństwa wśród pacjentów stosujących dabrafenib i trametinib zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (ryzyko wyższe 3,5-krotnie) i poważnych zdarzeń niepożądanych (ryzyko wyższe ok. 3-krotnie) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo. Ponadto ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było IS ponad 9-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar, podczas terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem często występuje działanie niepożądane w postaci raka płaskonabłonkowego skóry, brodawczaka i brodawki łojotokowej. W badaniu COMBI-AD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między dabrafenibem i trametinibem a placebo w zakresie częstości występowania raka płaskonabłonkowego.

Przeprowadzona w badaniu COMBI-AD analiza w podgrupach wykazała, że niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wg 7. wersji klasyfikacji AJCC różnica między grupami w przypadku oceny przeżycia bez nawrotu jest istotna statystycznie. W analizie post hoc stwierdzono, że istotna statystycznie przewaga terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem nad placebo w tym zakresie utrzymuje się również dla stopni zaawansowania wg 8. wersji klasyfikacji AJCC poza stopniem IIIA (pierwotna zmiana do 1 mm niezależnie od występowania owrzodzenia lub nie/zmiana wielkości >1,0 mm do 2,0 mm bez owrzodzeń; zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych bez objawów klinicznych; brak przerzutów in-transit, satelitarnych i mikrosatelitarnych). W opublikowanym komentarzu do badania COMBI-AD Hindie 2019 zwrócono uwagę, że różnice w efekcie występujące pomiędzy poszczególnymi stopniami zaawansowania (IIIA – IIIB wg 7. wersji i IIIA – IIID wg 8. wersji klasyfikacji AJCC) wymagają podkreślenia. Wskazano, że różnica we współczynnikach 4-letniego przeżycia bez nawrotu w podgrupie chorych ze stopniem IIIA wg 7. wersji klasyfikacji AJCC wyniosła jedynie 7 punktów procentowych (DAB + TRA: 69% vs. PLC: 62%), podczas gdy w podgrupie IIIB osiągnęła 19 punktów procentowych (56% vs. 37%), a w podgrupie IIIC 16 punktów procentowych (46% vs. 30%). W przypadku uwzględnienia 8. wersji klasyfikacji AJCC różnice te wynoszą odpowiednio 4 (brak istotności statystycznej dla porównania między DAB + TRA i placebo), 20 i 14 punktów procentowych oraz 25 punktów procentowych w nowoutworzonej podgrupie IIID. W odpowiedzi autorzy publikacji do badania COMBI-AD (Long 2019) wskazali jednak na brak znacznych różnic w wartościach HR między poszczególnymi podgrupami, przy czym odniesiono się jedynie do analizy wykonanej w podgrupach wyodrębnionych na podstawie 7. edycji klasyfikacji AJCC. W komentarzu zauważono potrzebę analizy wyników przeżycia bez przerzutów odległych w zależności od stopnia zaawansowania choroby, której nie przeprowadzono w badaniu COMBI-AD – w przypadku stopnia IIIA pierwsze przerzuty rzadziej należą do przerzutów odległych, a zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego typu przerzutów jest ważną miarą skuteczności. Podniesiono również kwestię wykluczenia chorych ze stopniem IIIA o wielkości przerzutu < 1 mm, co sprawia, że subpopulacja chorych ze stopniem IIIA w badaniu COMBI-AD jest niereprezentatywna.

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych nie odnaleziono dowodów, w których prezentowano by wyniki bezpośredniego porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem z niwolumabem i/lub pembrolizumabem. Odnaleziono natomiast wyniki dwóch metaanaliz sieciowych (Koruth 2019 i Toor 2019) opublikowanych w postaci abstraktów konferencyjnych, które wskazują na odmienne wyniki skuteczności wnioskowanej interwencji względem niwolumabu i pembrolizumabu w zależności od przyjętych stałych lub zmiennych wartości HR w czasie. W przypadku stałej wartości HR wyniki metaanaliz sieciowych wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między terapiami pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby. Natomiast w przypadku zmiennej wartości HR w abstrakcie Toor 2019 wskazano, że terapia dabrafenibem i trametinibem w porównaniu z niwolumabem skutowała IS większą skutecznością w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotu choroby na początku trwania leczenia. Jednakże przewaga terapii dabrafenibem i trametinibem nad niwolumabem malała w czasie i po 30 miesiącach terapii niwolumab okazał się statystycznie istotnie bardziej skuteczny w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotów choroby. Biorąc po uwagę najnowsze dowody naukowe wydaje się, że bardziej zasadnym przy analizowaniu wyników porównania dabrafenibu i trametinibu względem niwolumabu i pembrolizumabu jest uwzględnianie wyników przy zmiennych HR. W publikacji Lee 2016 oszacowane krzywe przeżycia całkowitego dla ipilimumabu i wemurafenibu

(przedstawicielei klasy leków, odpowiednio immunoterapii i terapii ukierunkowych molekularnie), na podstawie danych z badań klinicznych, po okresie około 20 miesięcy obserwacji przecinają się ze sobą wskazując na korzyść immunoterapii w dłuższej perspektywie. Powyższe wyniki zostały potwierdzone również w analizie danych retrospektywnych dotyczących populacji polskich pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka (Polkowska 2017). Można zatem przypuszczać, że również w przypadku porównania immunoterapii adjuwantowej anti-PD1 z terapią adjuwantową ukierunkowaną molekularnie będzie zachodziła podobna zależność w zakresie zmiennej w czasie skuteczności leczenia. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 4. Analiza przeżycia Kaplana-Meiera dla drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (źródło: Polkowska 2017, VEM – wemurafenib, IPI – ipilimumab, CTH - chemioterapia)



5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu: Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię skojarzoną porównano z terapią standardową zdefiniowaną jako brak leczenia adjuwantowego (założono obserwację pacjenta i poddawanie go badaniom kontrolnym).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

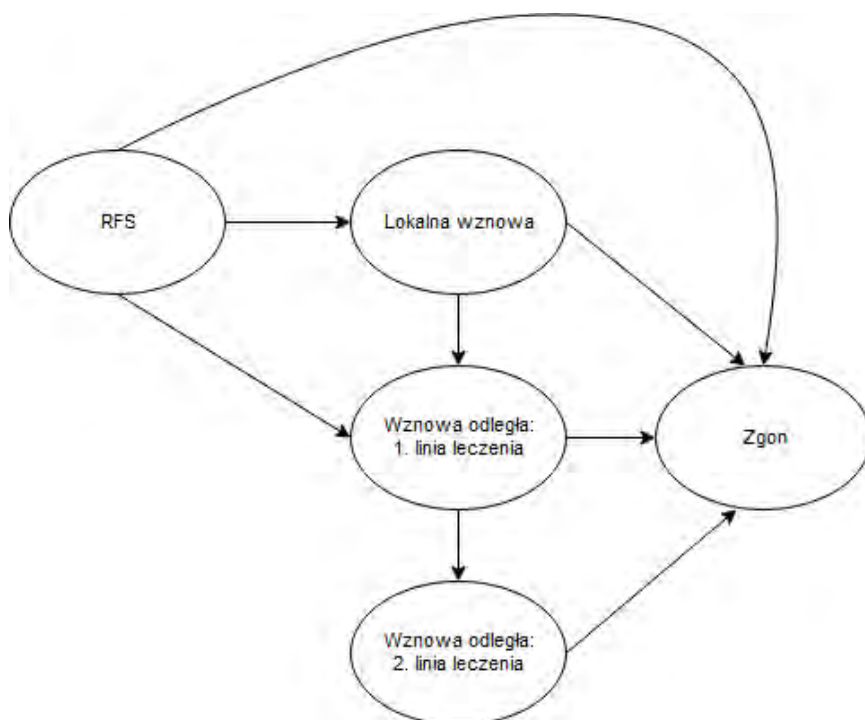
Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich niehomogenicznego modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel. Model niehomogeniczny uwzględnia zależne od czasu prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia. Wraz ze starzeniem się pacjentów uwzględniono również zwiększanie się ryzyka zgonu z przyczyn innych niż czerniak oraz zmniejszanie się użyteczności zgodnie z normami dla polskiej populacji generalnej. Ponadto wykorzystano możliwość włączenia stanów tunelowych z wartościami prawdopodobieństwa przejść zależnymi od czasu wejścia w ten stan.

W modelu zastosowano cykle półroczne oraz uwzględniono korektę połowy cyklu. Struktura modelu składa się z pięciu głównych stanów zdrowia:

- stanu bez wznowy (RFS, ang. relapse-free survival),
- lokalnej wznowy (LR, ang. locoregional recurrence),
- 1. linii leczenia wznowy odległej (DR, ang. distant recurrence),
- 2. linii leczenia wznowy odległej,
- zgonu.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu w fazie podtrzymującej przedstawia schemat poniżej.

Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy w fazie podtrzymującej [źródło: AE wnioskodawcy, str. 10]

W przypadku wystąpienia wznowy lokalnej pacjenci poddawani są zabiegowi resekcji. Jeśli pomyślnie przeszli zabieg, pozostają w stanie wznowy lokalnej i poddawani są terapii standardowej. W przypadku braku powodzenia zabiegu lub zdiagnozowania wznowy odległej pacjenci mogą przejść do pierwszej linii leczenia w stanie wznowy odległej. W tym stanie może dojść do dalszej progresji choroby i przejścia pacjentów do drugiej linii leczenia. Zgon może nastąpić w każdym z powyższych stanów i jest w modelu stanem pochłaniającym.

W modelu zastosowano również 21 stanów tunelowych dla każdego ze stanów ze wznową lokalną i odległą. Stany tunelowe uwzględniają zmieniające się w czasie prawdopodobieństwa przejść do innych stanów, koszty i jakość życia. Wyodrębniono również stany tunelowe dla zgonu, aby wyodrębnić zgony spowodowane czerniakiem i z innych przyczyn.

W ramach leczenia 1. i 2. linii po wznowie odległej uwzględniono terapie możliwe do zastosowania w Polsce, tj.: terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (program lekowy B.72), terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem (program lekowy B.48) lub leczenie ipilimumabem, niwolumab lub pembrolizumab (program lekowy B.59) albo stosowanie dakarbazyny (chemioterapia, w modelu określona jako BSC).

Dokładny opis modelu znajduje się w rozdz. 2.5 AE wnioskodawcy na str. 10.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania COMBI-AD. Wiek pacjentów na początku modelu wynosił 50 lat.

Skuteczność kliniczna

W modelu wykorzystano rozkłady przeżycia bez wznowy (RFS, ang. relapse-free survival) dla pacjentów wchodzących do modelu i pacjentów po wznowie lokalnej, rozkłady przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression-free survival) w przypadku pacjentów leczonych po wystąpieniu wznowy odległej oraz rozkłady przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) w przypadku pacjentów stosujących 2. linię leczenia po wznowie odległej.

Rozkład przeżycia bez wznowy dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem oraz dla terapii standardowej (obserwacji) bazuje na danych z maksymalnego okresu obserwacji pacjentów z badania COMBI-AD (60 mies.). Celem uzyskania danych w dłuższej perspektywie oszacowano rozkład RFS na podstawie najlepszego

dopasowania krzywych rozkładów parametrycznych dla danych indywidualnych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz placebo.

Z powodu braku możliwości oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy odległej lub zgonu po wznowie lokalnej z badania COMBI-AD założono, że rozkład prawdopodobieństwa przeżycia bez wznowy po stwierdzeniu wznowy lokalnej będzie taki sam jak w przypadku braku zmiany lokalnej dla ramienia placebo. W analizie założono bowiem, że wszyscy pacjenci po wznowie lokalnej będą poddani obserwacji. Jednakże, opinie ekspertów na etapie tworzenia oryginalnego modelu i wyniki badania epidemiologicznego Salama 2013 wskazują, że pacjenci po wystąpieniu wznowy lokalnej są bardziej narażeni na wystąpienie wznowy odległej niż pacjenci bez wznowy lokalnej. W związku z tym w modelu uwzględniono, że prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy odległej lub zgonu będzie rosłać proporcjonalnie do prawdopodobieństwa dla pacjentów bez wznowy. Ryzyko to oszacowano na podstawie danych z badania Salama 2013.

Rozkład przeżycia bez progresji w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz dla terapii standardowej oszacowano przy pomocy najlepszego dopasowania krzywych rozkładów parametrycznych do danych indywidualnych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej i placebo (krzywa czasu od wystąpienia wznowy odległej do rozpoczęcia drugiej linii leczenia lub do zgonu).

Rozkład przeżycia całkowitego w drugiej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz dla terapii standardowej oszacowano przy pomocy najlepszego dopasowania krzywych rozkładów parametrycznych do danych indywidualnych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej i placebo (krzywa przeżycia od rozpoczęcia drugiej linii leczenia).

Rozkład zdarzeń dla poszczególnych stanów w modelu oszacowano na podstawie wyników badania COMBI-AD i przyjęto za stały w czasie.

Dokładny opis dotyczący parametrów klinicznych znajduje się w rozdz. 2.6 AE wnioskodawcy na str. 11-18.

Działania niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z wyników badania COMBI-AD dla ramienia terapii skojarzonej oraz placebo, przy czym uwzględniono jedynie działania niepożądane powyżej 3. stopnia oraz te z częstością powyżej 5% (założono, że będą generować one największe koszty). Ostatecznie do analizy włączono koszty związane z leczeniem nadciśnienia oraz gorączki.

Śmiertelność

W modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2017).

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, monitorowanie leczenia, leczenie działań niepożądanych oraz opieka terminalna.

Koszty terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist

Zalecane dawki dabrafenibu i trametynibu w leczeniu skojarzonym, zgodnie z ChPL leków Tafinlar i Mekinist (ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist) wynoszą odpowiednio 150 mg dwa razy na dobę oraz 2 mg raz na dobę. Oba leki podawane są doustnie. Leczenie adjuwantowe czerniaka powinno być kontynuowane 12 mies., chyba że wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W ramach analizy podstawowej założono, że czas trwania leczenia wynosi rok (365 dni). Uwzględniono również prawdopodobieństwo zakończenia leczenia na podstawie danych indywidualnych z badania COMBI-AD oraz współczynnik względnej intensywności dawki (RDI, ang. relative dose intensity) oszacowany na podstawie raportowanej średniej dziennej dawki w badaniu COMBI-AD. [redacted]

Koszt terapii skojarzonej preparatami Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2019 r. Należy zaznaczyć, że [redacted]

Tabela 23. Cena preparatów Tafinlar (dabrafenib) – źródło AE wnioskodawcy

Zawartość opakowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]
Wariant z RSS					
50 mg x 28 kapsułek twardych					
50 mg x 120 kapsułek twardych					
75 mg x 28 kapsułek twardych					
75 mg x 120 kapsułek twardych					
Wariant bez RSS					
50 mg x 28 kapsułek twardych	4 322,45	4 668,25	4 901,66	bezpłatny	4 901,66
50 mg x 120 kapsułek twardych	18 524,79	20 006,77	21 007,11	bezpłatny	21 007,11
75 mg x 28 kapsułek twardych	6 483,68	7 002,37	7 352,49	bezpłatny	7 352,49
75 mg x 120 kapsułek twardych	27 787,18	30 010,15	31 510,66	bezpłatny	31 510,66

Tabela 24. Cena preparatów Mekinist (trametinib) – źródło AE wnioskodawcy

Zawartość opakowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]
Wariant z RSS					
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych					
2 mg x 30 tabletek powlekanych					
Wariant bez RSS					
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	5 775,00	6 237,00	6 548,85	bezpłatny	6 548,85
2 mg x 30 tabletek powlekanych	23 100,00	24 948,00	26 195,40	bezpłatny	26 195,40

Koszty leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej

W ramach leczenia 1. i 2. linii po wznowie odległej uwzględniono terapie możliwe do zastosowania w Polsce, tj.: terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (program lekowy B.72), terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem (program lekowy B.48) lub leczenie ipilimumabem, niwolumabem albo pembrolizumabem (program lekowy B.59) lub stosowanie dakarbazyny (chemioterapia, w modelu określona jako BSC). Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w pierwszej i drugiej linii leczenia po wznowie, w zależności od poprzedniego leczenia, uzyskano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 2.6.6 na str. 17 AE wnioskodawcy i wyniki ankiety w aneksach 7.5-7.7 na str. 86-95 AE).

Koszty poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu wznowy odległej oszacowano na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ aktualnym na 1 marca 2019 r. Uwzględniono również dawkowanie poszczególnych leków na podstawie ChPL, czas trwania terapii oraz współczynniki RDI zaczerpnięte z badań klinicznych dla poszczególnych leków.

Dane dotyczące zużycia i kosztów leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej przyjęte w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie danych dotyczących zużycia i kosztów leków stosowanych w przypadku wznowy odległej

Terapia	Substancja czynna	Dawka dobową	Czas trwania leczenia [liczba dni w cyklu]	Długość cyklu terapii [dni]	RDI*	Koszt za mg [zł]
B.72: Terapia skojarzona dabrafen b + trametinib	dabrafenib	300 mg	28	28		3,50
	trametinib	2 mg	28	28		436,59
B.59: Ipilimumab	ipilimumab	3 mg/kg masy ciała	1	21 maksymalnie 4 cykle terapii		303,72
B.59: Niwolumab	niwolumab	3 mg/kg masy ciała	1	14		67,08

Terapia	Substancja czynna	Dawka dobowa	Czas trwania leczenia [liczba dni w cyklu]	Długość cyklu terapii [dni]	RDI*	Koszt za mg [zł]
B.59: Pembrolizumab	pembrolizumab	2 mg/kg masy ciała	1	21		78,80 [^]
B.48: Terapia skojarzona wemurafen b + kobimetyn b	wemurafenib	1920 mg	28	28		0,53
	kobimetynib	60 mg	21	28		18,32
BSC	dakarbazyne	250 mg/m ² pc.	5	21		0,16

*Wartości oszacowane przez autorów modelu na podstawie danych z badań klinicznych; #wariant bez RSS/z RSS; ^koszt ważony udziałem w refundacji obu opakowań leku zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ za okres styczeń-grudzień 2018 r.

W przypadku leków, które nie są przyjmowane doustnie (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, dakarbazyne) uwzględniono koszt podania. Za koszt podania leku przyjęto koszt hospitalizacji onkologicznej dla dakarbazyny oszacowany na 2 595,84 za 5 dni) oraz koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu dla pozostałych leków oszacowany na 486,72 zł.

W ramach analizy uwzględniono także prawdopodobieństwo zakończenia leczenia drugiej linii na podstawie danych z badania RCT dla niwolumabu w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem badacza (dakarbazyne lub karboplatyna + paklitaksel) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry stopnia IIIc (nieresekcyjnego) lub stopnia IV, wcześniej leczonych ipilimumabem (CheckMate 037).

Dokładne oszacowanie kosztów leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej znajdują się w rozdz. 2.7.1.2 na str. 23-27 AE wnioskodawcy.

Koszty monitorowania leczenia

Dane dotyczące zużycia zasobów w ramach proponowanego programu lekowego dla preparatów Tafinlar i Mekinist oraz terapii standardowej (obserwacji) oszacowano na podstawie badania ankietowego. Koszty oszacowano w oparciu o zarządzenia NFZ obowiązujące na dzień 1 marca 2019 r.

Dane dotyczące zużycia i kosztów poszczególnych procedur w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 2.7.2.3 AE wnioskodawcy. Dane dotyczące zużycia i kosztów poszczególnych procedur w ramach terapii standardowej przedstawiono w Tabeli 27. Średni roczny koszt terapii standardowej 1 pacjenta w 1. rok po resekcji wyniósł zł, w 2.-3. roku po resekcji wyniósł zł, a w 4.-5. rok po resekcji wyniósł zł.

Koszty monitorowania w ramach leczenia wznowy odległej oszacowano na podstawie diagnostyki w istniejących programach lekowych dla leków dostępnych w ramach programów lub na podstawie okresowego monitorowania skuteczności chemioterapii dla BSC (dakarbazyne). Koszt diagnostyki w przypadku leków dostępnych w ramach programów lekowych kształtował się od 1337 zł dla ipilimumabu (PL 59) do 5757 zł dla terapii dabrafenibem i trametinibem (PL 72).

Tabela 26. Zestawienie kosztu diagnostyki dla wnioskowanej interwencji i dla poszczególnych schematów leczenia stosowanych w przypadku wznowy odległej

Program lekowy	Kod	Nazwa	Roczny koszt diagnostyki [zł]
Leczenie adjuwantowe			
Proponowany program lekowy: Dabrafenib + Trametinib	nd.	nd.	
Leczenie wznowy odległej			
B.48: Wemurafenib+Kobimetynib	5.08.08.0000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	4337,00
B.59: Ipilimumab	5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1337,00
B.59: Niwolumab	5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3656,96
B.59: Pembrolizumab	5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3656,96
B.72: Dabrafenib + Trametinib	5.08.08.0000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametinibem	5757,00

*Koszt oszacowany przez wnioskodawcę na podstawie badania ankietowego i zarządzeń NFZ

Tabela 27. Zestawienie liczby porad w roku, odsetka pacjentów wymagających poszczególnych badań oraz kosztu procedur wykorzystanych przy szacowaniu kosztu terapii standardowej

Rodzaj procedury	Średnia liczba procedur w jednym roku			Jaki odsetek pacjentów ma wykonywane?	Koszt w modelu [zł]
	1. rok po resekcji	2.-3. rok po resekcji	4.-5. rok po resekcji		
Porada ambulatoryjna u specjalisty	■	■	■	■	■
Badania kontrolne	RTG klatki	■	■	■	■
	USG jamy brzusznej	■	■	■	■
	USG węzłów chłonnych	■	■	■	■
Inne badania niewymienione powyżej	TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy	■	■	■	■
	TK lub MRI OUN	■	■	■	■
	Badania biochemiczne krwi	■	■	■	■

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Do analizy włączono koszty związane z leczeniem nadciśnienia oraz gorączki, które wystąpiły podczas terapii wnioskowaną interwencją. W analizie uwzględniono koszty leczenia ambulatoryjnego, hospitalizacji i leków. Przyjęte koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 2.7.3 AE wnioskodawcy.

Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca (Sprawozdanie Hospicjum 2017) uwzględniając dane dotyczące stosowania domowej i hospicyjnej opieki paliatywnej u dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent będzie objęty opieką hospicyjną w stanie terminalnym. Koszt punktu dla świadczeń w ramach opieki paliatywnej oszacowano przy użyciu danych z kontraktów dla 6 ośrodków z województw wybranych losowo.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny badań w celu oszacowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu. Nie odnaleziono jednak zestawu użyteczności, który w pełni odpowiadałby założeniom modelu. W ramach analizy podstawowej przyjęto za oryginalnym modelem dane pochodzące z badania COMBI-AD (głównego źródła danych dotyczących skuteczności leczenia w modelu). Dane o jakości życia w badaniu pochodziły z wyników kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w AE wnioskodawcy (wariant podstawowy)

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

--	--	--

W modelu wykorzystano również wartości użyteczności w populacji generalnej w zależności od płci i wieku (Golicki 2015).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytocznymi HTA Agencji.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego. Przedstawione w rozdz. 3 AE wnioskodawcy koszty z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, stąd nie przedstawiono ich w niniejszym rozdziale.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania: terapia skojarzona dabrafenib + trametynib vs terapia standardowa, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Dabrafenib + trametynib	Obserwacja	Dabrafenib + trametynib	Obserwacja
Koszt leczenia [zł]	1 067 885	802 346		
Koszt inkrementalny [zł]	265 539			
Efekt [QALY]	9,65	7,68		
Efekt inkrementalny [QALY]	1,97			
ICUR [zł/QALY]	134 876,53			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym w ramach programu lekowego w miejsce obserwacji wiąże się z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne (Δ QALY = 1,97). Oszacowany ICUR dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym z obserwacją wyniósł 134 877 zł/QALY z perspektywy NFZ bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS

Komentarz analityków Agencji:

Wyniki analizy podstawowej ze względu na liczne ograniczenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, szczególnie w zakresie szacowania kosztów, należy traktować jako szacunkowe i przybliżone.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto poszczególnych opakowań leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości cen progowych obliczono niezależnie od siebie zakładając, że cena drugiej substancji czynnej nie zmienia się.

Tabela 30. Ceny progowe preparatu Tafinlar dla scenariusza podstawowego – źródło AE wnioskodawcy

Tafinlar - opakowania	Progowa cena zbytu netto [zł]
50 mg x 28 kapsułek twardych	
50 mg x 120 kapsułek twardych	
75 mg x 28 kapsułek twardych	

75 mg x 120 kapsulek twardej	
------------------------------	--

Tabela 31. Ceny progowe preparatu Mekinist dla scenariusza podstawowego – źródło AE wnioskodawcy

Mekinist - opakowania	Progowa cena zbytu netto [zł]
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	
2 mg x 30 tabletek powlekanych	

W opinii analityków Agencji ze względu na wykazanie wyższej skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z terapią standardową nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Komentarz analityków Agencji:

Zidentyfikowano błąd w obliczeniach w arkuszu kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę w zakresie oszacowania cen progowych dla leku Mekinist. Błędna liczba mg substancji czynnej w opakowaniach tego leku skutkowałą zawyżonymi cenami progowymi. Uzyskane przez analityków Agencji wyniki po uwzględnieniu prawidłowej zawartości substancji czynnej dla leku Mekinist przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ceny progowe preparatu Mekinist dla scenariusza podstawowego – obliczenia własne Agencji

Mekinist - opakowania	Progowa cena zbytu netto [zł]
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	
2 mg x 30 tabletek powlekanych	

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 7 scenariuszy. Wyniki przedstawiono w rozdz. 3.2 AE na str. 51-56 i w tabeli poniżej (pierwszych 7 scenariuszy analizy wrażliwości). Ponadto w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla 12 dodatkowych scenariuszy. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubieniem oznaczono wartości ICUR przekraczające próg opłacalności 139 953 zł/QALY.

Tabela 33. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE dla porównania: terapia skojarzona dabrafenib + trametynib vs terapia standardowa, perspektywa NFZ

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	Bez RSS	Z RSS
Wariant podstawowy	134 876,53	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	62 923,94	
Skrócenie horyzontu do 25 lat	157 971,98	
Skrócenie horyzontu do 5 lat	678 579,84	
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną zgodny z czasem w badaniu COMBI-AD	114 258,87	
Ryzyko wznowy (RFS bezpośrednio z badania COMBI-AD)	37 599,36	
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	135 226,42	
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	134 526,63	

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	Bez RSS	Z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

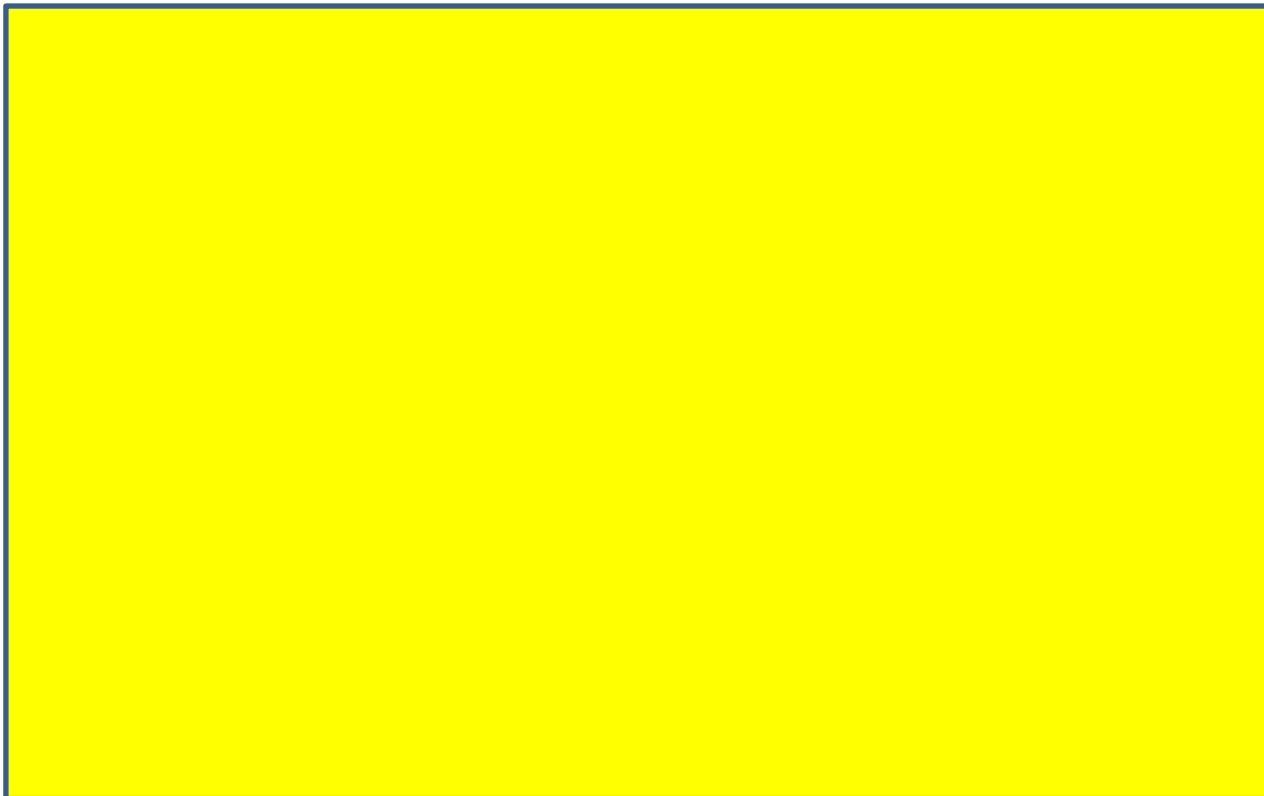
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 400 symulacji przypisując wybrane rozkłady prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów. Wybór rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów/grup parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 2.12 AE (str. 47).

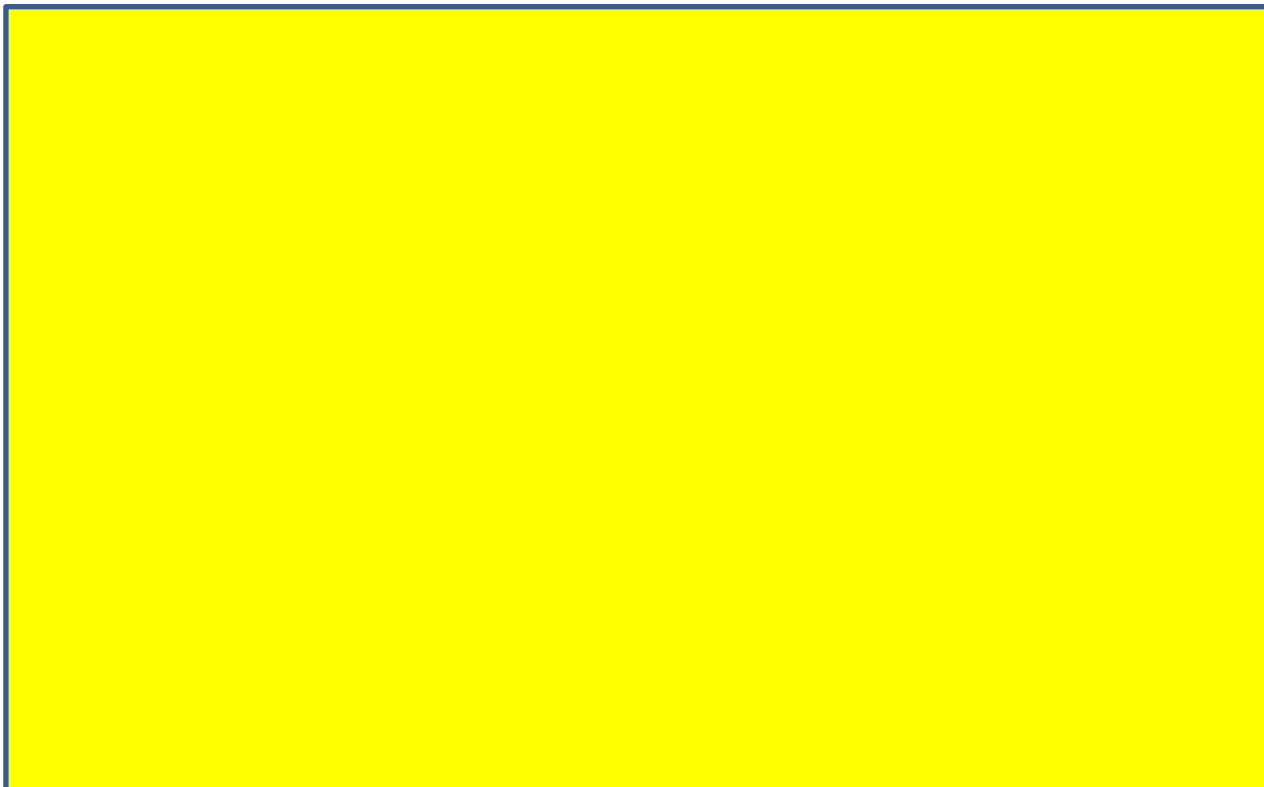
Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej wnioskodawcy w wariancie nieuwzględniającym RSS 34% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności, a w wariancie uwzględniającym RSS jest to 96% punktów. Wartości te przekładają się na prawdopodobieństwo, z jakim terapia skojarzona produktami Tafinlar i Mekinist w leczeniu adjuwantowym czerniaka będzie bardziej opłacalna od terapii standardowej (obserwacji).

Uzyskane przez wnioskodawcę krzywe akceptowalności przedstawiono na wykresach poniżej.

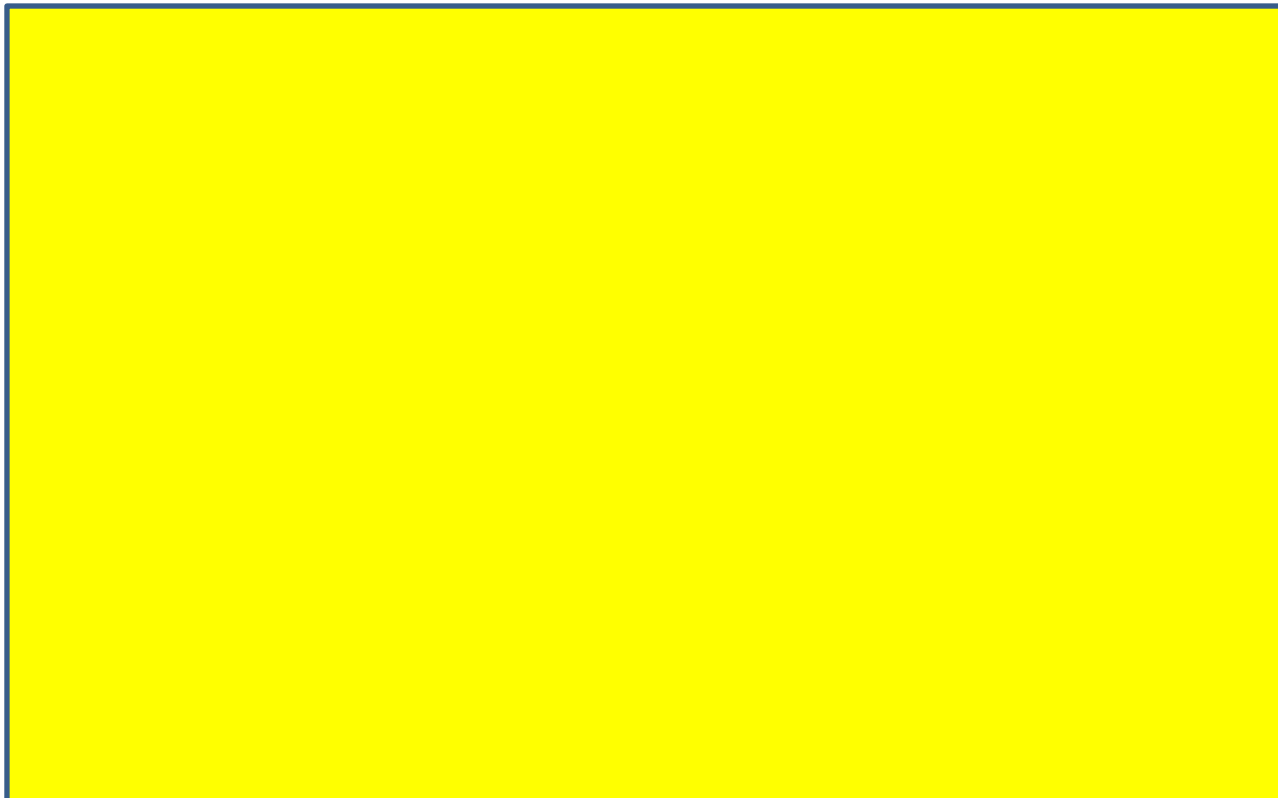
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ



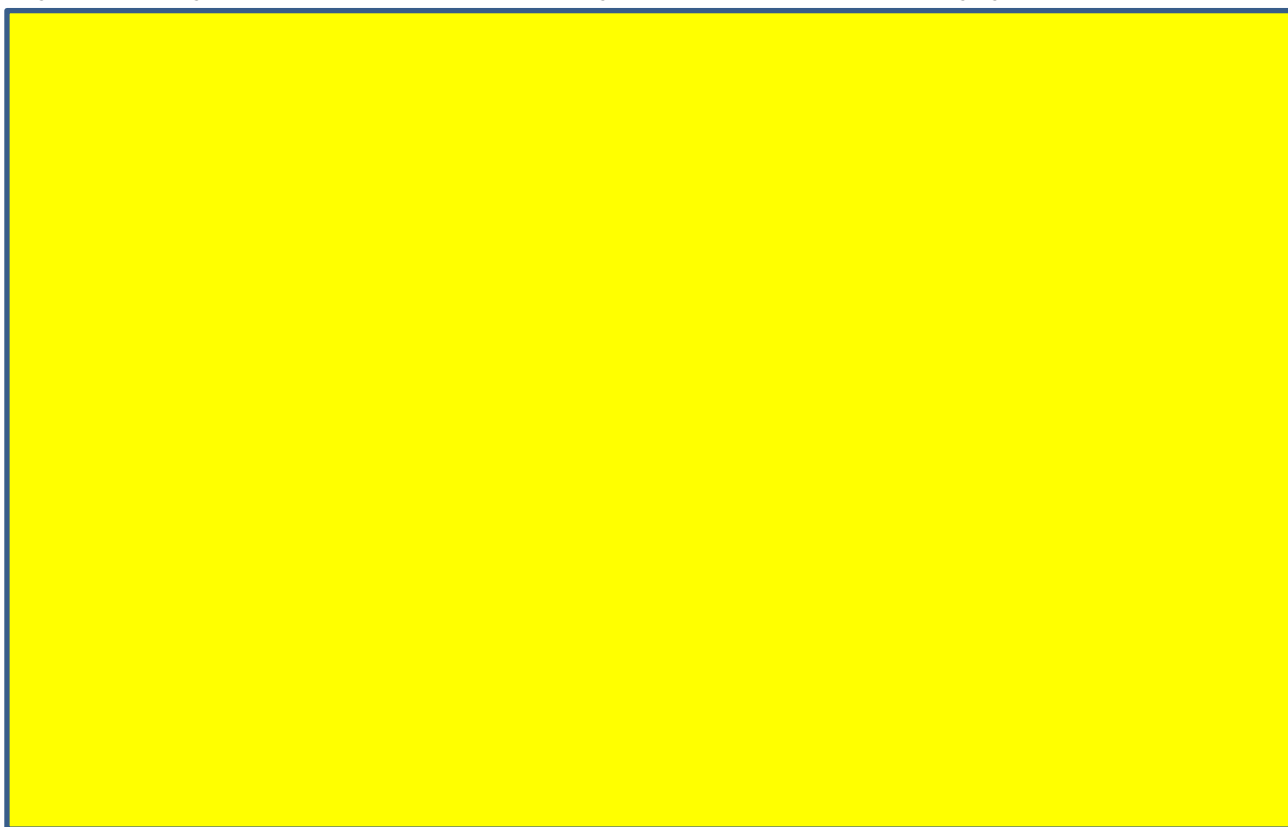
Rysunek 7. Krzywa akceptowalności wnioskodawcy dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 9. Krzywa akceptowalności wnioskodawcy dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w analizie została zdefiniowana jako „dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W analizie przyjęto w sposób właściwy za komparator terapię standardową (obserwację), jednak z uwagi na toczący się równoległy proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji oraz pozytywne zaopiniowanie przez Agencję refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu obejmującym wnioskowane, w opinii Agencji zasadne byłoby uwzględnienie niwolumabu i pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia i założenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 13 i 19 analizy ekonomicznej):

- *Z uwagi na fakt, że w badaniu COMBI-AD pacjenci nie byli obserwowani w następstwie kolejnej, odległej wznowy po wystąpieniu wznowy lokalnej, nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy odległej lub zgonu przy użyciu danych bezpośrednio z badania COMBI-AD. Założono zatem, że rozkład prawdopodobieństwa RFS po wystąpieniu wznowy lokalnej będzie taki, jak w przypadku braku wznowy lokalnej. Ponieważ w analizie założono, że po wznowie lokalnej wszyscy pacjenci będą poddani obserwacji, ryzyko RFS dla obu ramion porównania przyjęto jako rozkład log-logistyczny, nieograniczony dla ramienia placebo. Konsultacje z ekspertami autorów modelu oraz wyniki badania epidemiologicznego (Salama 2013) wskazują jednak, że pacjenci po wystąpieniu lokalnej wznowy są bardziej narażeni na wystąpienie wznowy odległej niż pacjenci niedoświadczający wznowy lokalnej. Dlatego też założono, że prawdopodobieństwo wznowy odległej lub zgonu będzie proporcjonalnie rosnąć w porównaniu z prawdopodobieństwem dla pacjentów w stanie RFS. Ryzyko to oszacowano na podstawie badania Salama 2013.*
- *W analizie brano pod uwagę działania niepożądane z badania COMBI-AD dla ramion terapii skojarzonej oraz placebo. Przyjęto założenie, aby uwzględnić koszty leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (założono, że te działania będą generować największe koszty). Wobec powyższego uwzględniano wyłącznie działania powyżej 3. stopnia oraz te z częstością powyżej 5%.*

Komentarz analityków Agencji:

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności w porównaniu z terapią standardową (obserwacją) jest zasadny ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad placebo.

Z uwagi na toczący się równoległe proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji oraz pozytywne zaopiniowanie przez Agencję refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu obejmującym wnioskowane, w opinii analityków Agencji zasadne byłoby również uwzględnienie niwolumabu i pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych. Powyższa sugestia Agencji skierowana w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych nie została uwzględniona przez wnioskodawcę. Jednakże należy zaznaczyć, że

Wybór dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy ze względu na fakt, że z powodu występowania wznów choroby koszty terapii mogą być ponoszone do końca życia pacjenta. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 25-letniego i 5-letniego horyzontu czasowego. Wątpliwości analityków Agencji budzi jednak zastosowanie w modelu cykli półrocznych, co może mieć to negatywny wpływ na dokładność oszacowań.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 40 i 62 analizy ekonomicznej):

- *W analizie podstawowym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej jest badanie COMBI-AD. Maksymalny czas obserwacji w badaniu (60 miesięcy) wymusza jednak konieczność dopasowania krzywych powyżej czasu obserwacji, co stanowi jedno z ograniczeń analizy. W scenariuszu podstawowym przyjęto rozkłady najlepiej dopasowane do wyników badania COMBI-AD dla krzywych RFS, PFS i OS pod względem kryterium statystycznego, wizualnego dopasowania i zgodności z obserwacją kliniczną.*
- *W badaniu COMBI-AD pacjenci nie byli obserwowani pod kątem kolejnej wznowy, dlatego też nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy odległej lub zgonu przy użyciu danych z badania. Dla pacjentów w stanie wznowy lokalnej przyjęto krzywą ryzyka odpowiadającą wynikom dla pacjentów bez wznowy, a także dostosowano proporcjonalny wzrost ryzyka na podstawie wyników innego badania. Takie podejście stanowi kolejne ograniczenie analizy, jednak w przypadku braku szczegółowych danych pod kątem rozpatrywanego stanu zdrowia, podejście to jest najbardziej spójne z wynikami podstawowego badania COMBI-AD.*

- Kolejne ograniczenie analizy stanowi fakt, że w badaniu COMBI-AD nie obserwowano ryzyka progresji dla pacjentów w stanie wznowy odległej. Stąd w ramach oszacowania rozkładu krzywej PFS pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia przyjęto krzywą TT2L z badania COMBI-AD. Rozpoczęcie drugiej linii leczenia wiąże się z progresją leczenia, dlatego takie założenie uznano za najbardziej wiarygodne.
- Oprócz ograniczeń analizy dotyczących założeń klinicznych zidentyfikowane także te dotyczące części parametrów kosztowych. Podstawowym ograniczeniem dla tej grupy parametrów jest brak wiarygodnego schematu postępowania w ramach terapii standardowej (obserwacji). Wobec powyższego zdecydowano się wykorzystać wyniki z dedykowanego badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków. Ilościowe wyniki ankiety poddawano wyliczeniu średniej arytmetycznej, natomiast jakościowe rozpatrywano i analizowano, jeśli wskazało je co najmniej dwóch ekspertów. Dzięki temu uzyskano najbardziej prawdopodobną charakterystykę terapii standardowej pod względem zużytych zasobów i wiążących się z tym kosztów w praktyce klinicznej.
- Inne ograniczenie analizy stanowi konieczność oszacowania kosztów diagnostyki w nowym programie lekowym. Z uwagi na fakt, że nie ma obecnie innej wyceny dla programu lekowego w leczeniu adjuwantowym czerniaka nie można było przeprowadzić bezpośredniego porównania oszacowania kosztu. Niepewność tę jednak zaznaczono w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszacowanie kosztu diagnostyki PL nie zmienia w istotny sposób końcowych wyników ICUR.
- Za ograniczenie analizy można również uznać brak publikacji wszystkich danych wejściowych do modelu, szczególnie dotyczących wartości użyteczności z badania COMBI-AD. Zdecydowano się jednak te wartości użyteczności wykorzystać w analizie podstawowej, ponieważ są spójne z podstawowym badaniem będącym źródłem danych o skuteczności i jednocześnie spójne ze stanami występującymi w modelu.

Komentarz analityków agencji

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 5 lat leczenia) oraz brak dokładnych danych dotyczących dalszego leczenia w przypadku kolejnej wznowy (w podstawowym badaniu klinicznym COMBI-AD, na którym bazowała AE wnioskodawcy pacjenci nie byli obserwowani pod tym kątem). W AE przyjęto więc szereg założeń celem uzyskania danych w dłuższej perspektywie czasu głównie na podstawie dopasowania krzywych parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów z badania COMBI-AD. Dodatkowo w analizie uwzględniono dane z badania epidemiologicznego Salama 2013 oraz dane z badania klinicznego dla niwolumabu CheckMate 037, które nie muszą mieć odzwierciedlenia u pacjentów z mutacją BRAF V600 leczonych terapią adjuwantową z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu. W związku z powyższym oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym mogą być obciążone niepewnością.

Ograniczeniem analizy jest uwzględnienie cen leku Tafinlar

Ponadto ograniczeniem analizy jest również przyjęcie kosztów leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej na podstawie danych z Obwieszczenia MZ, a nie na podstawie danych NFZ z komunikatów DGL. Ponadto

Ceny pozostałych leków stosowanych w leczeniu nawrotów w ramieniu interwencji i obserwacji () należałoby natomiast oszacować na podstawie danych sprzedażowych z komunikatów DGL.

Dodatkowo zidentyfikowano błąd w postaci przyjęcia niższego kosztu 1 mg pembrolizumabu niż wynika z Obwieszczenia MZ (przyjęcie złej gramatury jednego z opakowań leku Keytruda), co spowodowało zaniżenie kosztów związanych z leczeniem nawrotów choroby. Przyjęcie prawidłowej wartości nie wpływa na wnioskowanie.

Analitycy Agencji podjęli próbę przeprowadzenia własnych oszacowań z uwzględnieniem wskazanych wyżej zmienionych kosztów leków. Jednakże ze względu na strukturę modelu oraz powolne jego działanie (model elektroniczny wnioskodawcy jest zbyt rozbudowany, co powoduje że nie działa sprawnie i powoduje zawieszanie się programu) wykonanie korekty oszacowań w ramach obliczeń własnych nie było możliwe.

Należy także podkreślić, że koszty uwzględnione w modelu są tylko przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się m.in. do kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym oraz kosztów monitorowania w przypadku obserwacji. Koszty te z uwagi na brak wiarygodnych danych oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego oraz zapisów proponowanego programu lekowego.

W ramach przygotowania AWA odnaleziono polską publikację Mariuk-Jarema 2019 dotyczącą badań dodatkowych wykonywanych w ocenie zaawansowania czerniaka oraz kontroli po leczeniu. Zgodnie z tą publikacją przeprowadzanie badań przedmiotowych i podmiotowych, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej i ewentualnej okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych zalecane jest co 3-4 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie co 3-6 mies. przez kolejne 3 lata, a po upływie 5 lat raz w roku. Wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy jest zalecane co 6-12 mies. przez pierwsze 3-5 lat. Ponadto w stopniu IIIC/IIID opcjonalnie rekomenduje wykonywanie rezonansu magnetycznego mózgu raz w roku przez pierwsze 3 lata.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę zmiennych pod kątem prawidłowości uzyskiwanych wyników przy zmianie danych wejściowych m.in. na wartości zerowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach do oszacowania cen progowych dla leku Mekinist (poprawne wartości zostały przedstawione w AWA) oraz błąd dotyczący wyznaczenia kosztu pembrolizumabu (poprawienie tego błędu nie wpływa jednak znacząco na wyniki).

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł analizę NICE 2018a. W analizie NICE 2018a wykorzystano ten sam model, który w ramach przedłożonej AE wnioskodawcy dostosowywany był do warunków polskich, i zbliżone parametry. W rekomendacji NICE określono uzyskane wartości QALY, natomiast wartość ICUR wyniosła w przeliczeniu ok. 99 tys. zł, co mogło być spowodowane różnicami w kosztach za mg substancji pomiędzy dwiema analizami.

Wnioskodawca nie odnalazł badań z dłuższym horyzontem obserwacji i w związku z tym nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż zdaniem analityków Agencji niwolumab i pembrolizumab powinny zostać uznane za komparatory wnioskowanej interwencji, poniżej przedstawiono porównanie kosztów stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z kosztami stosowania niwolumabu i pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. Należy zaznaczyć, że porównanie to nie ma charakteru analizy minimalizacji kosztów. Nie wykonano bowiem porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami dodatkowymi w ramach analizy klinicznej, a odnalezione w trakcie weryfikacji AKL abstrakty konferencyjne Koruth 2019 i Toor 2019, zawierające wyniki metaanaliz sieciowych danych z badań RCT dotyczących leczenia adjuwantowego pacjentów po całkowitej

resekcji czerniaka skóry, wskazują na możliwe różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz niwolumabem i pembrolizumabem w tym wskazaniu.

Zastosowano horyzont analizy wynoszącą 12 miesięcy

Zgodnie z ChPL Opdivo zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka, po całkowitej resekcji wynosi 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 2 tygodnie. Średnią ciała pacjenta przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy dla analizowanego wniosku na (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym mające źródło w badaniu COMBI-AD).

Zgodnie z ChPL Keytruda zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III, po całkowitej resekcji wynosi 200 mg co 3 tygodnie.

W obliczeniach Agencji uwzględniono jedynie koszty leków oraz koszty podań, ponieważ uznano, że brak jest możliwości wiarygodnego porównania kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów dodatkowych.

Koszty analizowanych terapii porównano z perspektywy NFZ, która z uwagi na dostęp leków w programach lekowych (kategoria odpłatności: "bezpłatny") jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Analizę kosztową sporządzono w dwóch wariantach. W pierwszym porównano koszty leków bez RSS bazując na cenach z Obwieszczenia MZ aktualnego na 1 maja 2019 r., a w drugim koszty leków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z aktualnego komunikatu DGL (za okres styczeń 2019 r.).

Niwolumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz w fiolce o objętości 10 ml.

Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg w fiolce. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ nie różni się i wynosi 169,00 zł – wariant bez RSS. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej na podstawie danych DGL różni się natomiast nieznacznie (odpowiednio 69,27 zł vs 69,38 zł). W wariantcie z RSS przyjętą więc średnią arytmetyczną dla kosztu oszacowanego na podstawie danych sprzedażowych, czyli 69,32 zł/mg.

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty podań leków podawanych dożylnie (niwolumabu i pembrolizumabu). Przyjęto, że leki te będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Koszt podania oszacowano na 486,72 zł (Załącznik 1k Zarządzenia Prezesa NFZ 7/2019/DGL).

W obliczeniach założono, że stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) będzie wynosił 100%.

Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 35. Wyniki dodatkowego porównania kosztowego Agencji w perspektywie 1 roku (12 mies.)

Lek	Koszty leków	Liczba podań w roku	Koszty podań	Koszty łączne
Wariant bez RSS				
Tafinlar (dabrafenib)	378 128,00	720	0,00	378 128,00
Mekinist (trametynib)	314 344,80	360	0,00	314 344,80
Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametynib)	692 472,80	1 080	0,00	692 472,80
Opdivo (niwolumab)	■	■	■	■
Keytruda (pembrolizumab)	608 382,90	18	8 760,96	617 143,86
Wariant z RSS				

Lek	Koszty leków	Liczba podań w roku	Koszty podań	Koszty łączne
Tafinlar (dabrafenib)				
Mekinist (trametytib)				
Tafinlar + Mekinist				
Opdivo (niwolumab)				
Keytruda (pembrolizumab)	249 555,75	18	8 760,96	258 316,71

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS, roczny koszt stosowania terapii skojarzonej produktami Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametytib) w analizowanym wskazaniu wyniesie ok. 692 tys. zł. Analogiczne koszty dla terapii lekami Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) oszacowano odpowiednio na [REDACTED] i ok. 617 tys. zł.

W wariantcie uwzględniającym RSS roczny koszt stosowania terapii skojarzonej produktami Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametytib) w analizowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED]. Analogiczne koszty dla terapii lekami Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) oszacowano odpowiednio na [REDACTED] i ok. 258 tys. zł.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w terapii skojarzonej w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji poprzez rozszerzenie wskazań refundacyjnych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem o wnioskowane wskazanie w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)” w porównaniu z terapią standardową (obserwacją).

W analizie ekonomicznej wykazano, iż stosowanie produktów leczniczych Tafinlar i Mekinist w analizowanym wskazaniu jest związane z wyższymi kosztami w porównaniu z terapią standardową (obserwacją), ale też jest bardziej skuteczne. W wariantcie podstawowym wartość ICUR dla powyższego porównania wyniosła z perspektywy płatnika publicznego ok. 135 tys. PLN w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS. Obie wartości wskaźników ICUR kształtują się więc poniżej progu opłacalności. Jednakże ze względu na liczne ograniczenia analizy wnioskodawcy powyższe wartości należy traktować jako szacunkowe.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami. Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 5 lat leczenia) oraz brak wiarygodnych danych dotyczących dalszego leczenia w przypadku kolejnej wznowy (w podstawowym badaniu klinicznym COMBI-AD, na którym bazowała AE wnioskodawcy pacjenci nie byli obserwowani pod tym kątem). W AE przyjęto więc szereg założeń celem uzyskania danych w dłuższej perspektywie czasu głównie na podstawie dopasowania krzywych parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów z badania COMBI-AD, ale też uwzględniono dane z innych badań przeprowadzonych dla innych sposobów leczenia i w innych populacjach niż wnioskowana.

[REDACTED] W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby oszacowanie wszystkich leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej na podstawie danych sprzedażowych z komunikatów DGL ([REDACTED])

[REDACTED] Z uwagi na konstrukcję modelu analitycy Agencji nie mogli przeprowadzić własnych oszacowań uwzględniających prawidłowe wartości.

Należy wyraźnie podkreślić, że uwzględnione koszty w modelu są tylko przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się np. do kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem w leczeniu adjuwantowym oraz kosztów ponoszonych w ramach obserwacji. Koszty te oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego oraz zapisów proponowanego programu lekowego. [REDACTED]

Istotnym ograniczeniem analizy jest również brak publikacji wszystkich danych wejściowych do modelu, szczególnie dotyczących wartości wszystkich użyteczności z badania COMBI-AD.

Wybór komparatora – leczenie standardowe (obserwacja) uznano za prawidłowy, jednak zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby również uwzględnienie niwolumabu i pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych, [redacted] W ramach obliczeń własnych Agencji, w celach poglądowych, porównano koszty stosowania wnioskowanych technologii z kosztami stosowania leków Opdivo i Keytruda w horyzoncie rocznym. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków i koszty podania leków przyjmowanych dożylnie. Koszt stosowania wnioskowanych technologii [redacted] [redacted]. Obliczenia te charakteryzowały się jednak wieloma ograniczeniami, tj. brak uwzględnienia kosztów monitorowania i diagnostyki w programach lekowych oraz uwzględnienie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) na poziomie 100%.

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 analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjenta, wprowadzenia refundacji produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) stosowanych w adjuwantowym leczeniu czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji, w ramach rozszerzenia dostępności istniejącego programu lekowego B.72. „leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2022), który zdaniem wnioskodawcy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi na rynku i osiągnięcia stabilnej wielkości sprzedaży.

Populacja

Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Brak refundowanych preparatów w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu zaawansowania III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji. Dostępna jest terapia standardowa, która obejmuje poddanie pacjenta obserwacji oraz badaniom kontrolnym.

Scenariusz nowy

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Mekinist i Tafinlar jest finansowana ze środków publicznych w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)” o adjuwantowe stosowanie dabrafenibu i trametytibu u pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji. Zgodnie z zapisami programu lekowego oraz ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar przyjęto, że czas trwania leczenia wyniesie 12 miesięcy.

Struktura i zmiana w rynku

Ponadto w AWB uwzględniono efekt terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametytibem związany z zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby odnotowany w badaniu COMBI-AD. Zgodnie z wynikami powyższego badania odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w grupie leczonych dabrafenibem i trametytibem wyniósł 88% po 1. roku obserwacji, 67% po 2. roku obserwacji i 58% po 3. roku obserwacji, natomiast w grupie placebo odsetek pacjentów bez nawrotu choroby wyniósł 56%, 44% i 39% odpowiednio po 1., 2. i 3. roku obserwacji.

Compliance i adherence

W ramach AWB przyjęto 100% compliance. Ponadto w AWB uwzględniono możliwość zmniejszenia dawki i wystąpienia przerw w leczeniu, związanych z działaniami niepożądanym poprzez zastosowanie współczynnika względnej intensywności dawki (RDI). W ramach analizy podstawowej, na podstawie wyników badania COMBI-AD, przyjęto, że parametr RDI dla dabrafenibu wyniesie [redacted] (średnia dawka w badaniu COMBI-AD [redacted] zalecana dawka wg ChPL to 300 mg/dobę) a dla trametynibu [redacted] (średnia dawka w badaniu wyniosła [redacted] zalecana dawka wg ChPL to 2 mg/dobę). W ramach analizy wrażliwości testowano RDI wyznaczone na podstawie wartości median dawek z badania COMBI-AD.

Warianty analizy

Wnioskodawca oprócz analizy podstawowej przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, zależnych od liczebności populacji docelowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów niepewnych na wyniki AWB.

RSS

[redacted]. Szczegółowy opis instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się w rozdziale 3.1.2.1

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla produktów Mekinist i Tafinlar stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w stopniu zaawansowania III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca w celu oszacowania liczby pacjentów z rozpoznaniem czerniaka skóry w latach objętych horyzontem analizy (tj 2020-2022 rok) posłużył się danymi dotyczącymi liczby rozpoznań czerniaka złośliwego skóry z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 2005-2016 oraz rocznym wzrostem zapadalności na czerniaka skóry w Europie (3,5%, Sacchetto 2018).

Otrzymałą prognozę populacji z rozpoznaniem czerniaka złośliwego na lata 2020-2022 przemnożono przez:

- odsetek pacjentów w stopniu III zaawansowania czerniaka ([redacted] opinia ekspertów) oraz
- odsetek pacjentów z czerniakiem resekcyjnym ([redacted] opinia ekspertów).

Następnie od oszacowanej wartości odjęto liczbę pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami poniżej 1 mm ([redacted] osób rocznie, opinia ekspertów) i przemnożono przez odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600 ([redacted] wytyczne EDF/EADO/EORTC 2016).

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków Mekinist i Tafinlar;
- koszt monitorowania w programie lekowym;
- koszt leczenia działań niepożądanych leków Mekinist i Tafinlar;
- koszty monitorowania w ramach terapii standardowej;
- koszty leczenia nawrotów choroby.

Koszt leków

Koszt dnia terapii wnioskowanymi produktami leczniczymi z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny leków Tafinlar i Mekinist zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ na dzień 1 marca 2019 r. [redacted]

██████████. Szczegółową charakterystykę cenową wnioskowanych leków przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA.

Tabela 36. Koszt dnia terapii dabrafenibem i tramety nibem z uwzględnieniem i bez mechanizmu RSS

Substancja czynna (dawkowanie)	Produkt leczniczy	Koszt dnia terapii bez RSS	Koszt dnia terapii z RSS
Dabrafenib (300 mg/dobę)	Tafinlar, 50 mg x 28 szt.	1 050,36	██████████
	Tafinlar, 50 mg x 120 szt.	1 050,36	██████████
	Tafinlar, 75 mg x 28 szt.	1 050,36	██████████
	Tafinlar, 75 mg x 120 szt.	1 050,36	██████████
Tramety nib (2 mg/dobę)	Mekinist, 0,5 mg x 30 szt.	873,18	██████████
	Mekinist, 2 mg x 30 szt.	873,18	██████████
Koszt dnia terapii dabrafenibem + tramety nibem		1 923,54	██████████

Koszt monitorowania w programie lekowym

Na koszt monitorowania pacjentów w programie lekowym składają się koszty porad ambulatoryjnych oraz koszt diagnostyki. Przyjęto, iż w ramach programu lekowego pacjent będzie odbywał ██████████ porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu rocznie. Koszt badań diagnostycznych oszacowano przy uwzględnieniu harmonogramu badań diagnostycznych z wnioskowanego programu lekowego oraz opinii ekspertów co do odsetka pacjentów wymagających poszczególnych badań. Wyceny poszczególnych świadczeń przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ i 64/2018/DSOZ), dla świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 11/2019/DSOZ) i dla programów lekowych (Zarządzenie 7/2019/DGL). Roczny koszt monitorowania jednego pacjenta w programie oszacowano na ██████████

Koszty leczenia działań niepożądanych leków Mekinist i Tafinlar (koszty poza programem lekowym)

W ramach AWB uwzględniono koszt leczenia działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia o częstotliwości występowania powyżej 5%. tj. nadciśnienia tętniczego oraz gorączki (na podstawie badania COMBI-AD). Jako koszt leczenia nadciśnienie tętniczego przyjęto koszt stosowania przez rok leków przeciwnadciśnieniowych oraz koszt 1 porady ambulatoryjnej (łącznie 97,79 zł z perspektywy NFZ, 163,44 zł z perspektywy wspólnej). Natomiast koszt leczenia gorączki oszacowano jako koszt hospitalizacji w ramach JGP S55 (1 720,38 zł).

Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej

Terapia standardowa obejmuje wyłącznie obserwację pacjenta i badania kontrolne. W celu oszacowania kosztu terapii standardowej wnioskodawca posłużył się wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych dotyczącej aktualnego zużycia zasobów w ramach terapii standardowej. Wyceny poszczególnych świadczeń przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Roczny koszt monitorowania pacjentów w ramach terapii standardowej przyjęto na poziomie ██████████. Szczegóły szacowania kosztu przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA.

Koszty leczenia nawrotów

Koszty leczenia nawrotów choroby obejmują uśrednione koszty dla trzech stanów związanych z nawrotem choroby: nawrót lokalny, przerzuty odległe - 1. linia leczenia, przerzuty odległe - 2. linia leczenia. Koszty zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, w ramach którego:

- częstość występowania nawrotów lokalnych i odległych zaczerpnięto z badania COMBI-AD,
- w ramach leczenia wznowy odległej uwzględniono terapie dostępne w programach lekowych B.48, B.59 i B.72 oraz chemioterapię (dekarbazyne), ceny leków zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ,
- odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w 1. i 2. linii leczenia wznowy odległej uzyskano z opinii ekspertów (w zależności od linii leczenia: ██████████ chemioterapia; ██████████ programy lekowe).

Szczegóły szacowania kosztów leczenia nawrotów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■

* ■ pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub uogólnionym i mutacją genu BRAF V600 leczonych w ramach programu lekowego B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynem (ICD-10 C43)” + ■ pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 leczonych w ramach RDTL

Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet uwzględnił wpływ terapii dabrafenibem i trametynem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotów choroby. Częstość występowania nawrotów zaczerpnięto z badania COMBI-AD. Ze względu na niepewność odnotowania skuteczności z badania COMBI-AD w praktyce klinicznej poniżej przedstawiono wyniki wariantu podstawowego AWB z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia leczenia nawrotów. Warto nadmienić, iż w AWB proponowany mechanizm dzielenia ryzyka dla dabrafenibu i trametynu

■ W przypadku pozostałych leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej uwzględniono ceny za Obwieszczeniem MZ (czyli bez RSS).

Objęcie refundacją produktów leczniczych Mekinist (trametynu) i Tafinlar (dabrafenib) w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry będzie wiązało się ze zwiększeniem kosztów inkrementalnych NFZ o 100,4 mln zł w 1. roku refundacji, 208,8 mln zł w 2. roku refundacji oraz 216,1 mln zł w 3. roku refundacji w wariantcie bez RSS. W przypadku uwzględnienia RSS ■

W przypadku uwzględniania efektu leczenia terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynem związanego ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotów choroby, zaobserwowanym w badaniu COMBI-AD, w wariantcie bez RSS objęcie refundacją produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o ok. 80,2 mln zł, 155,4 mln zł oraz 145,9 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS ■

■ Na uwagę zasługuje fakt, że w wariantcie uwzględniającym nawroty choroby koszty inkrementalne ■

W niniejszym rozdziale ograniczono się do przedstawienia wyników analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy NFZ, z uwagi na fakt, iż koszty z perspektywy wspólnej niewiele się różnią od kosztów z perspektywy NFZ w każdym ze scenariuszy. Różnica w kosztach wynika głównie z kosztu leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych, który leży po stronie pacjenta. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej można odnaleźć w rozdziale 3.2 AWB wnioskodawcy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia kosztów nawrotów

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS), mln zł			Perspektywa NFZ (z RSS), mln zł		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	■	■	■
Koszty pozostałe	0,28	0,58	0,61	■	■	■
Koszty sumaryczne	0,28	0,58	0,61	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	99,99	207,91	215,23	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS), mln zł			Perspektywa NFZ (z RSS), mln zł		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty pozostałe	0,70	1,45	1,50			
Koszty sumaryczne	100,70	209,36	216,73			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	99,99	207,91	215,23			
Koszty pozostałe	0,42	0,87	0,90			
Koszty sumaryczne	100,41	208,78	216,12			

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem kosztów nawrotów

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS), mln zł			Perspektywa NFZ (z RSS), mln zł		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0			
Koszty pozostałe	27,89	85,10	135,63			
Koszty sumaryczne	27,89	85,10	135,63			
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	99,99	207,91	215,23			
Koszty pozostałe	8,07	32,55	66,31			
Koszty sumaryczne	108,06	240,46	281,54			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	99,99	207,91	215,23			
Koszty pozostałe	-19,82	-52,55	-69,32			
Koszty sumaryczne	80,17	155,36	145,91			

Poniżej przedstawiono przeliczone z oszacowań wnioskodawcy średnie roczne koszty z perspektywy NFZ terapii pacjenta w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz w ramach terapii standardowej, w wariancie z RSS oraz bez RSS.

Tabela 40. Roczne koszty terapii - analiza w przeliczeniu na 1 pacjenta

Terapia	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (bez RSS) [zł]	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (z RSS) [zł]
Terapia w programie lekowym		
Terapia standardowa		
Różnica		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. 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?	TAK	W analizie [redacted] Założenie to nie zostało poparte danymi empirycznymi i jest założeniem czysto teoretycznym. Ponadto nie testowano wariantu w ramach analizy wrażliwości, [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przedstawiono właściwe uzasadnienie wyboru 3-letniego horyzontu czasowego analizy. Jednakże warto nadmienić, iż zgodnie art. 11 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), decyzja dotycząca okresu trwania refundacji w przypadku wnioskowanej terapii może zostać wydana maksymalnie na okres 2 lat.
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?	NIE	Ograniczeniem analizy jest uwzględnienie cen leku Tafinlar [redacted] Ponadto, podobnie jak w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych kosztowych dla pozostałych leków na podstawie komunikatów DGL, lecz jedynie na podstawie Obwieszczenia MZ. Założenie to prawdopodobnie znacząco zaniża wyniki oszacowań wnioskodawcy, jednak ze względu na strukturę modelu analitycy Agencji nie mieli możliwości korekty obliczeń w tym zakresie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparator w ramach AWB stanowi terapia standardowa, która obejmuje obserwację oraz badania kontrolne. Komparator jest zgodny z przyjętym w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W toku prac nie wystąpiono o dane do NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw leku stanowi niewystarczającą liczbę opakowań niezbędnych do terapii względem założeń przyjętych w wariantcie podstawowym analizy, a także minimalnym i maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Wpływ parametrów niepewnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak opublikowanych polskich danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Odsetek ten przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i dane literaturowe dla innych krajów, a niepewność oszacowań zaadresowano w analizie scenariuszowej, uwzględniając różne odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia adjuwantowej terapią skojarzoną.

Komentarz analityków Agencji:

- Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej opierając się na danych z KRN, opiniach ekspertów klinicznych i danych literaturowych. Największą wątpliwość analityków Agencji budził przyjęty odsetek pacjentów z mutacją BRAF wśród pacjentów z czerniakiem. Z danych literaturowych wynika, że mutację BRAF obserwuje się w 40–80% przypadkach czerniaka, głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych (EDF/EADO/EORTC 2016, Rutkowski 2017, Kosełka 2011, NICE Single Technology Appraisal). Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego przyjął odsetek pacjentów z mutacją BRAF wśród pacjentów z czerniakiem stopnia III po resekcji wynoszący [redacted] na podstawie wytycznych EDF/EADO/EORTC 2016 oraz opinii ekspertów. Natomiast w ramach wariantu maksymalnego testowano wartość [redacted].

Mimo niepewności co do przyjętych przez wnioskodawcę założeń, oszacowana w ramach AWB populacja docelowa dla produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar [redacted] Agencji OT.422.12.2019, dotyczącym zastosowania leków Mekinist i Tafinlar we wskazaniu czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Przedstawiona w ww. dokumencie liczebność populacji docelowej wyniosła 200-350 osób. Jednakże w opinii prof. Wojtukiewicza liczba pacjentów, u których można zastosować terapię lekami Mekinist i Tafinlar może być większa i wynieść ok. 400-500 osób rocznie. Wartości podane przez eksperta są zbliżone do liczebności populacji docelowej oszacowanej w wariantcie maksymalnym AWB.

Ponadto warto nadmienić, iż populacja kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego stanowi około połowy pacjentów, którzy mogliby skorzystać z leczenia adjuwantowego po całkowitej resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania (odsetek pacjentów z mutacją BRAF, wśród pacjentów z czerniakiem wynosi ok. 50%). Tym samym roczna liczba pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, może wynosić od [redacted] osób w 2020 roku (800-1000 w opinii eksperta). W przypadku włączenia do refundacji innych leków zarejestrowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka możliwe jest, że część pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego będzie leczonych immunoterapią zamiast terapią dabrafenibem i trametynibem.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest przyjęcie arbitralnie [redacted]

[redacted] Ze względu na niepewność powyższego założenia analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z uwzględnieniem całej populacji kwalifikującej się do programu lekowego w pierwszym roku analizy (rozdział 6.3.3).

Z uwagi na uwzględnienie w ramach AWB kosztów leczenia nawrotów odległych choroby, zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, wszystkie ograniczenia szacowania tych kosztów wskazane w rozdziale 5.3.2 **Błąd! Nie ożna odnaleźć źródła odwołania.** AWA dotyczą również AWB. Ponadto warto nadmienić, iż częstość występowania nawrotów choroby uwzględniona w analizie ekonomicznej pochodzi z badania klinicznego COMBI-AD. W badaniu tym częstość wizyt kontrolnych [redacted] oraz z zaleceń dotyczących obserwacji pacjentów z czerniakiem (szczegóły w rozdziale 4.1.1 AWA). Ponadto pacjenci w badaniu klinicznym wykazują zazwyczaj wyższy compliance niż w rzeczywistości. W związku z powyższym istnieje prawdopodobieństwo, że częstość występowania nawrotów zarówno u pacjentów stosujących adjuwantową terapię wnioskowaną interwencją, jak i u chorych poddanych wyłącznie obserwacji, będzie inna niż odnotowana w badaniu COMBI-AD.

Warto również wskazać, iż częstość stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia wznowy odległej przyjęta przez wnioskodawcę różni się od wskazanej przez ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego. W opinii profesora Wojtukiewicza leczenie w programach lekowych stosuje 90% pacjentów w ramach I linii po

wznowie oraz 70% w ramach II linii po wznowie. Pozostali pacjenci stosują chemioterapię lub brak leczenia. Wartości te różnią się od przyjętych przez wnioskodawcę, wg którego zarówno w I i II linii leczenia po wznowie terapię w programie stosuje [redacted] pacjentów. Tym samym koszty leczenia nawrotów oszacowane przez wnioskodawcę mogą być wyższe niż obserwuje się w rzeczywistości, a tym samym wynik inkrementalny analizy wpływu na budżet zaniżony.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanej liczebności populacji docelowej.

W wariacie bez RSS, w przypadku nieuwzględnienia kosztów leczenia nawrotów choroby, wydatki płatnika publicznego rosną od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie minimalnym i od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie maksymalnym. Natomiast w przypadku uwzględnienia kosztów leczenia nawrotów choroby, wzrost wydatków płatnika publicznego jest [redacted] i wynosi od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie minimalnym i od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie maksymalnym.

W wariacie z RSS, w przypadku nieuwzględnienia kosztów leczenia nawrotów choroby, [redacted] płatnika publicznego rosną od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie minimalnym i od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie maksymalnym. Natomiast w przypadku uwzględnienia kosztów leczenia nawrotów choroby, wzrost wydatków płatnika publicznego jest [redacted] i wynosi od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie minimalnym i od [redacted] w 1. roku refundacji do [redacted] w 3. roku refundacji w wariacie maksymalnym.

Szczegółowe wyniki dla ww. scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego bez i z RSS dla wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) w porównaniu z wariantem podstawowym

Wariant analizy	Uwzględnienie nawrotów	Liczba pacjentów			Koszty inkrementalne [mln zł]			Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant bez RSS										
Prawdopodobny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Minimalny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS										
Prawdopodobny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Minimalny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowanym parametrem była względna intensywność dawki (RDI) wynosząca [redacted] w przypadku dabrafenibu i [redacted] w przypadku trametynybu. W ramach analizy wrażliwości wartość tę oszacowano na podstawie wartości median dawek dabrafenibu i trametynybu w badaniu COMBI-AD.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, iż uwzględnienie przedstawionego powyżej poziomu intensywności dawki powoduje [redacted] płatnika publicznego w każdym z wariantów analizy wrażliwości w porównaniu z wariantem podstawowym.

Największą różnicę względem wariantu podstawowego obserwuje się w scenariuszu z RSS, w którym uwzględniono częstość występowania nawrotów choroby. W tym wariacie koszty inkrementalne z perspektywy

płatnika publicznego wynoszą [redacted] w 1. roku, [redacted] zł w 2. roku i [redacted] zł w 3. roku refundacji ([redacted] rocznie względem wariantu podstawowego). W przypadku nieuwzględnienia nawrotów choroby w wariacie z RSS, zastosowanie wskazanych powyżej wartości RDI prowadzi do [redacted] płatnika publicznego o ok. [redacted] względem wariantu podstawowego. W tym wariacie koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wynoszą [redacted] zł, [redacted] zł i [redacted] zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Podobnie jak w wariacie podstawowym, we wszystkich wariantach analizy wrażliwości uwzględniających nawroty choroby [redacted]

Tabela 43. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego bez i z RSS – analiza wrażliwości względem parametru RDI

Wariant	Uwzględnienie nawrotów	Koszty inkrementalne [mln zł]			Względna zmiana		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant bez RSS							
Podstawowy	TAK	80,17	155,36	145,91	-	-	-
Analiza wrażliwości	TAK	91,14	178,19	169,53	13,69%	14,68%	16,19%
Podstawowy	NIE	100,41	208,78	216,12	-	-	-
Analiza wrażliwości	NIE	111,38	231,59	239,74	10,93%	11,91%	11,96%
Wariant z RSS							
Podstawowy	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Analiza wrażliwości	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Analiza wrażliwości	NIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo na prośbę analityków Agencji w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przez przedłożone analizy przeprowadzono dodatkowe warianty analizy wrażliwości, w których uwzględniono [redacted]

[redacted] W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów o największym wpływie na wydatki inkrementalne NFZ (zmian wydatków inkrementalnych o > 5% rocznie).

Wpływ powyższych parametrów na zmianę kosztów inkrementalnych na poziomie > 5% rocznie odnotowano wyłącznie w wariacie z RSS uwzględniającym koszty leczenia nawrotów choroby. Przyjęcie [redacted] proporcjonalnym zmniejszeniem i zwiększeniem kosztów inkrementalnych. Natomiast wykluczenie z oszacowań kosztów nawrotów [redacted]

Tabela 44. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego z RSS – analiza wrażliwości dla wariantów wskazanych przez analityków Agencji

Wariant	Uwzględnienie nawrotów	Koszty inkrementalne [mln zł]			Względna zmiana			
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	
Wariant podstawowy		TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Analiza wrażliwości	[redacted]	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	TAK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

		TAK						
--	--	-----	--	--	--	--	--	--

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dotyczące wpływu refundacji terapii skojarzonej produktami leczniczymi Mekinist i Tafinlar na wydatki płatnika publicznego, przy założeniu że 100% populacji docelowej wejdzie do programu lekowego w 1. roku refundacji. Wspomniane powyżej oszacowania przeprowadzono w wariantach podstawowym, maksymalnym, bez RSS i z RSS, z uwzględnieniem kosztów nawrotu i bez uwzględnienia kosztów nawrotu oraz dla wariantu analizy wrażliwości.

Przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego (osób) zostaną nim objęci w 1. roku refundacji, można spodziewać się wzrostu kosztów inkrementalnych płatnika publicznego o ok. już od pierwszego roku trwania programu lekowego, w przypadku przyjęcia wnioskowanego RSS. Natomiast przy uwzględnieniu maksymalnej populacji docelowej kwalifikującej się do programu w 1. roku refundacji (osób), może nastąpić wzrost kosztów inkrementalnych płatnika publicznego o ok. Ponadto zwiększenie intensywności dawkowania spowoduje dalsze zwiększenie wydatków.

Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji – koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu włączenia 100% populacji docelowej do programu lekowego w 1. roku refundacji

Wariant	Uwzględnienie nawrotów	Liczba pacjentów w 1. roku refundacji	Koszty inkrementalne w 1. roku refundacji [mln zł]	
			Bez RSS	Z RSS
Prawdopodobny	TAK			
	NIE			
Maksymalny	TAK			
	NIE			
Analiza wrażliwości – alternatywny wskaźnik RDI	TAK			
	NIE			

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar w ramach rozszerzenia dostępu do programu lekowego B.72. „leczenie czerniaka terapią skojarzoną dabrafenibem i trametinibem (ICD-10 C43)” o wskazanie leczenia adjuwantowego.

Wzrost wydatków płatnika publicznego w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym według wnioskodawcy (przy założeniu włączenia do programu lekowego) w wariantcie bez RSS wyniósł 100,5 mln zł w 1. roku refundacji, 208,8 mln zł w 2. roku refundacji oraz 216,1 mln zł w 3. roku refundacji w przypadku braku uwzględnienia kosztów leczenia nawrotów oraz 80,2 mln zł w 1. roku refundacji, 155,3 mln zł w 2. roku refundacji i 145,9 mln zł w 3. roku refundacji przy uwzględnieniu nawrotów. Jednocześnie wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym z RSS bez uwzględnienia kosztów leczenia nawrotów odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji oraz o w kolejnych latach przyjętego horyzontu analiz w wariantcie uwzględniającym nawroty.

Przy założeniu maksymalnej wielkości populacji docelowej, która jest zbliżona do wskazanej przez eksperta klinicznego, uwzględniając proponowany RSS można spodziewać się wzrostu kosztów inkrementalnych od w 1. roku refundacji do w 3. roku refundacji w przypadku nieuwzględnienia kosztów leczenia nawrotów oraz od w 1. roku refundacji do w 3. roku refundacji w przypadku uwzględnienia kosztów nawrotów.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o wejściu do wnioskowanego programu lekowego w 1. roku analizy [redacted] pacjentów z populacji docelowej nie jest pewne. Biorąc pod uwagę przeprowadzone przez Agencję oceny dotyczące zasadności refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leków zarejestrowanych w adjuwantowej terapii czerniaka można wnioskować o zapotrzebowaniu na szybkie wprowadzenie szerokiej refundacji takiej terapii. Z oszacowań wykonanych przez analityków Agencji wynika, że włącznie wszystkich pacjentów kwalifikujących się do programu w 1. roku analizy w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego prowadzi do wydatków płatnika publicznego w wariacie z RSS na poziomie [redacted] i [redacted] odpowiednio bez uwzględnienia kosztów nawrotów i z uwzględnieniem nawrotów.

Jednym z ograniczeń przedłożonej analizy jest przyjęcie odsetków pacjentów wolnych od nawrotu choroby na podstawie wyników badania COMBI-AD. Do chwili obecnej nie ukazały się badania obserwacyjne, które potwierdziłyby uzyskanie takiego samego efekty terapii adjuwantowej w praktyce klinicznej jak w badaniu RCT. Ponadto częstość występowania nawrotów choroby wśród pacjentów poddawanych standardowej terapii w Polsce może być inna niż odnotowana w ww. badaniu. Powyższe przekłada się na niepewność różnicy częstości występowania nawrotów pomiędzy analizowanymi terapiami. Dodatkowo założenia przyjęte przez wnioskodawcę w ramach szacowania kosztów leczenia nawrotów są niewłaściwe. [redacted]

[redacted] Poważnym ograniczeniem wiarygodności oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest (podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej) nie uwzględnienie danych kosztowych dla pozostałych leków na podstawie komunikatów DGL lecz jedynie na podstawie Obwieszczenia MZ. Założenie to prawdopodobnie znacząco zaniża wyniki oszacowań wnioskodawcy, jednak ze względu na strukturę modelu analitycy Agencji nie mieli możliwości korekty obliczeń w tym zakresie. [redacted]

Ze względu na powyższe istnieje duża niepewność co do wielkości oszacowanych oszczędności wynikających ze zmniejszenia liczby nawrotów choroby w wyniku zastosowania terapii adjuwantowej, a tym samym również całkowitych kosztów inkrementalnych w wariantach uwzględniających koszty leczenia nawrotów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją ocenianych produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Zaproponowane rozwiązanie polega na objęciu refundacją odpowiedników finansowanego obecnie w ramach programu lekowego produktu MabThera (rytuksymab), co doprowadzi do obniżenia limitu finansowania dla tego leku. Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wnioskodawca zidentyfikował 6 produktów leczniczych poza lekiem MabThera zawierających rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima. Powołując się na zapisy ustawy o refundacji (art. 13 pkt 6) wnioskodawca założył redukcję urzędowej ceny zbytu dla rytuksymabu o 25%. Założono, że oszczędności wynikające z zaproponowanego rozwiązania będą takie same w kolejnych latach analizy.

Tabela 46. Roczne koszty refundacji rytuksymabu oraz prognozowane oszczędności

Substancja	Kwota refundacji w okresie 12 mies. [zł]	Kwota refundacji w okresie 12 mies. po redukcji cen [zł]	Oszczędności roczne [zł]
Rytuksymab	217,59 mln	163,20 mln	54,40 mln

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem AWB wnioskodawcy. W analizie uwzględniono jedynie koszty substancji czynnej i wykorzystano dane kosztowe na podstawie Komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r. Oszczędności uzyskane dzięki zaproponowanemu rozwiązaniu zestawiono jedynie z wynikami wariantów AWB uwzględniającymi oszczędności wynikające ze zmniejszonych kosztów nawrotów oraz zaproponowany mechanizm RSS. Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji rytuksymabu a kosztem inkrementalnym refundacji terapii skojarzonej

Wariant	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji
	Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji, a kosztem inkrementalnym [zł]		
Scenariusz podstawowy BIA			
Scenariusz minimalny BIA			
Scenariusz maksymalny BIA			

Przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka oraz redukcji kosztów związanych z mniejszym ryzykiem nawrotu po zastosowaniu wnioskowanej interwencji zaproponowane rozwiązanie pozwoli na uzyskanie oszczędności przekraczających wzrost kosztów wynikających z refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametinibem o [] w I roku, [] w II roku i [] w III roku w scenariuszu podstawowym, odpowiednio [] w scenariuszu minimalnym oraz [] w scenariuszu maksymalnym.

Należy jednak zauważyć, że zaproponowane rozwiązanie nie generuje oszczędności wystarczających do pokrycia kosztów inkrementalnych związanych z refundacją ocenianej interwencji w przypadku nieuwzględnienia oszczędności wynikających z redukcji kosztów nawrotu przy zastosowaniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka niezależnie od scenariusza (koszty refundacji dabrafenibu i trametinibu są niższe niż uzyskane oszczędności tylko w 1. roku rozpatrywanego horyzontu czasowego), a także w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka niezależnie od scenariusza i uwzględnienia kosztów nawrotu.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego przekazane przez eksperta klinicznego i opracowane przez analityków Agencji w podziale na poszczególne części tego programu.

Tabela 48. Uwagi ekspertów klinicznych oraz analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. dr hab. Marek Wojtukiewicz Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Diennej	Analitycy Agencji
Kryteria kwalifikacji	[redacted]	-
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]	-
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[redacted]	-
Monitorowanie leczenia	Bez uwag.	Zgodnie z publikacją Mariuk-Jarema 2019 zalecana częstość wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy wynosi raz na 6-12 mies. [redacted] Jednak wytyczne NCCN 2019 zalecają przeprowadzanie badań obrazowych z częstością 3-12 mies.
Kryteria wyłączenia z programu	Bez uwag.	-

Dodatkowo dokonano porównania zapisów programu lekowego z ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar oraz kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego COMBI-AD.

Tabela 49. Porównanie zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar oraz z kryteriami włączenia do badania COMBI-AD

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Informacja z ChPL i publikacji z badania COMBI-AD	Uwagi analityków Agencji
[redacted]	Zgodnie z ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar dabrafenib w skojarzeniu z trametinibem zarejestrowane są w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.	[redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametinibem w adjuwantowym leczeniu czerniaka, 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.04.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: dabrafenib, trametinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia adjuwantowego czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po resekcji dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach (brytyjskiej NICE 2018a, kanadyjskiej pCODR 2019, szkockiej SMC 2019, francuskiej HAS 2019 i niemieckiej G-BA 2019) zwraca się uwagę na korzyść w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby, wynikającą z terapii DAB + TRA w porównaniu z placebo (obserwacją).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
pCODR 2019 (Kanada)	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po resekcji	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>pCODR Expert Review Committee warunkowo zaleca refundację dabrafenibu (Tafinlar) w skojarzeniu z trametinibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w stadium od IIIA (dotyczy jedynie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm) do IIID (wg 8. edycji klasyfikacji AJCC) z mutacją BRAF (wszystkie mutacje BRAF V600) po całkowitej resekcji (w tym przerzutów <i>in transit</i>). Dopuszcza się jednak obecność mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych po wykonaniu jedynie biopsji węzła wartowniczego (<i>sentinel node biopsy</i>). Pacjenci muszą charakteryzować się dobrym stanem sprawności.</p> <p>Refundacja jest zalecana tylko w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu • rozpatrzenie wykonalności objęcia terapii refundacją (wpływ na budżet). <p>Leczenie dabrafenibem i trametinibem należy kontynuować do czasu nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie do 12 miesięcy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z trametinibem wykazuje korzyść kliniczną netto w oparciu o istotną statystycznie i klinicznie poprawę przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu z placebo (obserwacją), a także możliwy do przyjęcia profil toksyczności i brak pogorszenia jakości życia.</p> <p>Biorąc pod uwagę niepewność związaną z korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego (OS), dabrafenib z trametinibem może nie być opłacalny w porównaniu z obserwacją biorąc pod uwagę zaproponowaną cenę. Ponadto pERC wyraził obawy dotyczące niedoszacowania wpływu na budżet z uwagi na zaniżenie udziałów w rynku dabrafenibu i trametinibu i uwzględnienie jedynie kosztów leków. Nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem czerniaka (np. oznaczanie mutacji BRAF, podanie leków, postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych, wizyty lekarskie/hospitalizacje).</p> <p>W rekomendacji zwrócono również uwagę, że nie ma dowodów bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu i trametinibu z innymi terapiami adjuwantowymi i nie jest znana optymalna kolejność w jakiej zalecane są</p>

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		poszczególne interwencje zarówno w ramach terapii adjuwantowej jak i w ramach terapii kolejnych linii
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po całkowitej resekcji	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu III fazy czas przeżycia bez nawrotu był istotnie dłuższy w grupie dabrafenibu z tramety nibem w porównaniu z placebo u pacjentów z czerniakiem w stadium III z mutacjami BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Rekomendacja uwzględnia wpływ mechanizmu podziału ryzyka Patient Access Schemes (PAS) na efektywność kosztową interwencji.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że dabrafen b w skojarzeniu z tramety nibem spełnia kryteria SMC pod względem leku odpowiadającego lekowi sieroce mu, tzn. mimo braku statusu leku sieroce go liczebność populacji docelowej wynosi mniej niż 2,5 tys./5 mln ludności.</p>
HAS 2019 (Francja)	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po całkowitej resekcji	<p>Rekomendacja pozytywna. Proponowany poziom refundacji: 100%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W uzasadnieniu wskazano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotu w grupie DAB + TRA w porównaniu z placebo, – brak wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) na podstawie dostępnych danych, – znany profil toksyczności, w tym wpływ na zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem i niwolumab.</p>
G-BA 2019 (Niemcy)	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po całkowitej resekcji	<p>Pozytywna decyzja refundacyjna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazanie znacznej dodatkowej korzyści dabrafenibu w połączeniu z tramety nibem w porównaniu z obserwacją.</p>
NICE 2018a (Anglia)	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po resekcji	<p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia uzgodnionego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Obecnie nie ma dostępnych adjuwantowych metod leczenia czerniaka z mutacją BRAF V600 w stadium III i istnieje znaczące ryzyko nawrotu choroby.</p> <p>Terapia dabrafenibem w skojarzeniu z tramety nibem jest nową metodą leczenia uzupełniającego, którego celem jest wyleczenie raka poprzez zmniejszenie prawdopodobieństwa jego rozprzestrzeniania się, co stanowi istotny postęp w leczeniu czerniaka w stadium III.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że dabrafen b z tramety nibem wydłuża czas do nawrotu choroby w porównaniu z obserwacją. Zarówno wyniki badań, jak i opinie ekspertów klinicznych zdecydowanie sugerują, że zwiększa to również przeżycie całkowite poprzez zmniejszenie liczby osób, u których rozwija się choroba przerzutowa.</p> <p>Wyniki analiz opłacalności dabrafenibu z tramety nibem mieszczą się w zakresie zwykle uznawanym za opłacalne wykorzystanie zasobów National Health Service (NHS).</p>

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; pCODR – pan-Canadian Oncology Drug Review; SMC – Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę oceniane interwencje nie są obecnie refundowane w żadnym z państw Unii Europejskiej oraz organizacji EFTA.

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 8.01.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

*dostępność w obrocie w poszczególnych krajach jest różna dla poszczególnych prezentacji ocenianych leków

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.3745.2018.PB, PLR.4600.3744.2018.PB, PLR.4600.3743.2018.PB, PLR.4600.3742.2018.PB, PLR.4600.3741.2018.PB, PLR.4600.3740.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.), 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. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813;
- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607;
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645;

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).

Problem zdrowotny

Czerniak (ICD-10: C43) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego obecnie w Polsce nie ma standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego. Najnowsze wytyczne NCCN i NICE w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu, terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600, bądź wyłącznie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi wybór pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją powinien zależeć od ryzyka nawrotu choroby i ryzyka toksyczności leczenia.

Jedynym preparatem refundowanym w Polsce, zarejestrowanym do stosowania jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu choroby jest produkt leczniczy IntronA zawierający interferon-alfa-2b. Produkt IntronA refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Zalecenie stosowania interferonu-alfa-2b w terapii adjuwantowej czerniaka zostało usunięte z wytycznych NCCN z 2019 r. Natomiast w wytycznych z lat 2015-2017 zalecano stosowanie interferonu-alfa-2b zaznaczając, że ze względu na niejasny wpływ na przeżycie całkowite oraz toksyczność zastosowanie terapii powinno być zindywidualizowane.

W opinii analityków Agencji komparatorem głównym dla terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem jest obserwacja (brak leczenia adjuwantowego). Komparator ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach. Jednakże zdaniem analityków Agencji ze względu na toczący się równoległy proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) i pozytywne zaopiniowanie przez Agencję refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach RDTL, we wskazaniu obejmującym wnioskowane, powyższe leki powinny zostać uznane za komparatory dodatkowe. Jednakże wnioskodawca nie przychylił się do prośby Agencji i nie uwzględnił niwolumabu oraz pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych w analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z placebo w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w III stopniu

zaawansowania z mutacją BRAF po całkowitej resekcji. Uznano, że w tym przypadku placebo odpowiada terapii standardowej, czyli obserwacji.

Wyniki badania COMBI-AD wskazują brak istotnych statystycznie różnic między skojarzeniem dabrafenibu i trametynybu a placebo w zakresie przeżycia całkowitego. Można stwierdzić jednak trend w kierunku przewagi ocenianej interwencji. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny jakości życia. Należy jednak podkreślić, że ocena jakości życia była eksploracyjnym punktem końcowym, a dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów, co oznacza, że wyniki te należy interpretować z ostrożnością. W badaniu tym wykazano natomiast, że ryzyko nawrotu lub zgonu jest o 51% niższe wśród pacjentów stosujących dabrafenib i trametynyb względem chorych otrzymujących placebo (HR=0,49; 95%CI: 0,40; 0,59 dla 42-44 mies. obserwacji). W grupie wnioskowanej interwencji stwierdzono również istotnie statystycznie niższe o 47% względem placebo ryzyko przerzutów odległych (HR=0,53; 95%CI: 0,42; 0,67 dla 42-44 mies. obserwacji), a także istotnie statystycznie o 53% niższe ryzyko nawrotu (HR=0,47; 95%CI: 0,39; 0,57, wyniki dla ok. 34 mies. obserwacji).

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne Koruth 2019 i Toor 2019, w których przedstawiono porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa skojarzenia dabrafenibu i trametynybu, niwolumabu i pembrolizumabu w terapii adjuwantowej czerniaka skóry po całkowitej resekcji. Wyniki metaanalizy sieciowej przy założeniu stałej wartości HR wskazały na zbliżoną skuteczność pod względem poprawy przeżycia bez nawrotów choroby dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem z niwolumabem oraz z pembrolizumabem, również w podgrupie chorych z mutacją BRAF. Jednakże przeprowadzona metaanaliza przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR wskazuje, że leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynybem może wykazywać wyższość nad niwolumabem w początkowym etapie, lecz charakteryzować się wyższym ryzykiem nawrotu w dłuższym okresie obserwacji. Brak danych dotyczących przeżycia całkowitego z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu COMBI-AD wśród pacjentów stosujących dabrafenib i trametynyb zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (ryzyko wyższe 3,5-krotnie) i poważnych zdarzeń niepożądanych (ryzyko wyższe ok. 3-krotnie) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należą: gorączka, zmęczenie, mdłości, ból głowy, dreszcze, biegunka. Ponadto ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było IS ponad 9-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutkującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe.

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar, podczas terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem często występuje działanie niepożądane w postaci raka płaskonabłonkowego skóry, brodawczaka i brodawki łojotokowej. W badaniu COMBI-AD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między dabrafenibem i trametynybem a placebo w zakresie częstości występowania raka płaskonabłonkowego.

W abstrakcie konferencyjnym Koruth 2019 wskazano, że wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na statystycznie istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia podczas terapii dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z niwolumabem oraz podobną częstością w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i trametynybem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie użyteczności-kosztów wykazano, że stosowanie produktów leczniczych Tafinlar i Mekinist w analizowanym wskazaniu jest związane z wyższymi kosztami w porównaniu z terapią standardową (obserwacją), ale też jest bardziej skuteczne. W wariacie podstawowym wartość ICUR dla powyższego porównania wyniosła z perspektywy płatnika publicznego 134 877 PLN/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted]/QALY w wariacie z RSS. Obie wartości wskaźników ICUR kształtują się więc poniżej progu opłacalności.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto poszczególnych opakowań leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [redacted]. Wartości cen progowych obliczono niezależnie od siebie zakładając, że cena drugiej substancji czynnej nie zmienia się.

W opinii analityków Agencji ze względu na wykazanie wyższej skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z terapią standardową nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 7 scenariuszy i w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych dodatkowo dla 12 scenariuszy.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo, z jakim terapia skojarzona produktami Tafinlar i Mekinist w leczeniu adjuwantowym czerniaka będzie bardziej opłacalna od terapii standardowej wyniesie 34% w wariancie nieuwzględniającym RSS i 96% w wariancie uwzględniającym RSS.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami, takimi jak: brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 5 lat leczenia) oraz brak wiarygodnych danych dotyczących dalszego leczenia w przypadku kolejnej wznowy, przyjęcie kosztów niektórych leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej w wariancie uwzględniającym proponowany RSS na podstawie danych z Obwieszczenia, oszacowanie kosztów monitorowania i diagnostyki w programie lekowym na podstawie wyników badania ankietowego oraz uwzględnienie w analizie danych nieopublikowanych.

W ramach obliczeń własnych Agencji porównano koszty stosowania wnioskowanych technologii z kosztami stosowania leków Opdivo i Keytruda w horyzoncie rocznym. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków i koszty podania leków przyjmowanych dożylnie. Koszt stosowania wnioskowanych technologii

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały zwiększenie wydatków płatnika publicznego o 100,5 mln zł w 1. roku refundacji, 208,8 mln zł w 2. roku refundacji oraz 216,1 mln zł w 3. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz o odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji w wariancie z RSS. Powyższe wyniki uwzględniają założenie, że w 1. roku trwania programu lekowego objętych leczeniem wnioskowaną interwencją zostanie wyłącznie kwalifikujących się pacjentów.

Biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego COMBI-AD można spodziewać się, że refundacja terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem spowoduje zmniejszenie częstości nawrotów choroby, a tym samym spowoduje oszczędności w zakresie zmniejszenia kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów ze wznową choroby. Jednakże dokładne oszacowanie tych oszczędności jest trudne. Z obliczeń wnioskodawcy wynika, że przy uwzględnieniu RSS oszczędności wynikające ze zmniejszenia leczenia nawrotów mogą obniżyć całkowite koszty inkrementalne NFZ do poziomu o odpowiednio w 1., 2. i 3. roku analizy. Wiarygodność powyższych oszacowań jest jednak wątpliwa.

Główne ograniczenie AWB wynika ze sposobu szacowania kosztów leczenia nawrotów choroby. Niepewność budzi również wielkość populacji docelowej, która w opinii eksperta klinicznego może wynosić nawet 400-500 osób rocznie (wartości zbliżone do przyjętych przez wnioskodawcę w scenariuszu maksymalnym). Ponadto wątpliwość budzi również przyjęty koszt diagnostyki w programie oraz poziom intensywności dawki dabrafenibu i trametynibu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jednakże zdaniem prof. Wojtukiewicza należałoby również uwzględnić możliwość kwalifikowania do programu lekowego: chorych w IV stopniu zaawansowania, u których wykonano doszczętną resekcję czerniaka, chorych na czerniaka błon śluzowych oraz chorych, którzy nie zostali poddani ani limfadenektomii ani biopsji węzła wartowniczego, bowiem nie zawsze te procedury są wskazane i nie zawsze są one technicznie możliwe do przeprowadzenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia adjuwantowego czerniaka w stadium III z mutacją BRAF V600 u dorosłych po resekcji dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem: kanadyjską pCODR 2019, szkocką SMC 2019, francuską HAS 2019, niemiecką G-BA 2019 i brytyjską NICE 2018a. We wszystkich podkreślono przewagę ocenianej interwencji nad placebo (obserwacją) w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie klinicznej nie przedstawiono informacji o sygnale dotyczącym wystąpienia sepsy opisanym na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).</p>	TAK	Uzupełniono informację.
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w § 5. ust. 2 pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w § 5. ust. 2 pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w załączonym arkuszu Excel formuły wyznaczające ceny progowe dla perspektywy wspólnej odnoszą się do nieaktualnej wartości progu. Ponadto, zidentyfikowano niezgodności pomiędzy cenami progowymi oszacowanymi w dostarczonym arkuszu Excel oraz cenami progowymi wskazanymi w dokumencie Word w analizie podstawowej. Zasadnym jest weryfikacja obliczeń dotyczących cen progowych oraz weryfikacja uzyskanych wyników poprzez przyjęcie cen wnioskowanych leków w modelu na poziomie uzyskanych cen progowych i sprawdzenie czy uzyskany w ten sposób wyn k ICUR jest równy wartości obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej.</p>	TAK	Wartości progu zostały zaktualizowane, jednakże błędy przy szacowaniu cen progowych nie zostały poprawione.
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w § 5. ust. 2 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zgodnie z modelem dołączonym do analizy ekonomicznej, do wyznaczenia prawdopodobieństwa przeżycia bez nawrotu wykorzystano dane z badania COMBI-AD dla daty odcięcia 30.06.2017 r. (arkusz: Survival Distributions Enter KM). Nie uzasadniono przyczyny nieuwzględnienia dojrzszych danych (data odcięcia: 30.04.2018 r.) mimo, że wyniki analizy danych dotyczących przeżycia bez nawrotu choroby z dłuższego okresu obserwacji zostały już opublikowane, a ponadto przedstawione w ramach analizy klinicznej. W opinii Agencji zasadne jest wykorzystanie danych dla dłuższego okresu obserwacji.</p> <p>Ponadto nie uzasadniono powodu różnego sposobu szacowania kosztów leczenia nawrotu choroby w zależności od uwzględnienia lub nieuwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (RSS). Przeprowadzone oszacowania wariantów z RSS i bez RSS powinny dotyczyć jedynie zmian cen zależnych od proponowanego RSS, dlatego koszt leków stosowanych w ramach nawrotu powinien być jednakowy w obu wariantach. W opinii Agencji zasadne jest uwzględnienie kosztów leków na podstawie danych DGL. Uwaga ta dotyczy również analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca zaktualizował analizę dla daty odcięcia 30.04.2018 r., jednak nie uwzględnił w analizie kosztów leków na podstawie danych DGL.
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach deterministycznej analizy wrażliwości pominięto istotne parametry modelu odznaczające się wysoką niepewnością. W analizie ekonomicznej nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyboru alternatywnego rozkładu dla przeżycia bez progresji w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej; • wyboru alternatywnego rozkładu dla przeżycia całkowitego w drugiej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej; • alternatywnych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia; 	TAK	W ramach analizy ekonomicznej przetestowano dodatkowe alternatywne scenariusze, których zakres w opinii analityków Agencji został uznany za wystarczający.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> kosztów terapii standardowej (obserwacji) oraz kosztów leczenia w przypadku wznowy odległej oszacowanych na podstawie badania ankietowego, istotne jest przetestowanie skrajnych wartości podanych przez ekspertów w zakresie odsetka pacjentów stosujących poszczególne świadczenia. Uwaga ta dotyczy również analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). 		
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5. ust.9 pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono uzasadnienia dla testowanego w ramach deterministycznej analizy wrażliwości zwiększenia oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym (przyjęto arbitralnie +/-20%). Zasadnym byłoby uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości kosztów diagnostyki dla istniejącego programu lekowego dotyczącego stosowania analizowanych leków w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Wariant taki należy również rozważyć w ramach analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	W ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszt diagnostyki przyjęto na podstawie programu lekowego dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynem w leczeniu czerniaka zaawansowanego (B.72).
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wnioskodawca przedstawił liczbę pacjentów leczonych produktami leczniczymi Mekinist i Tafinlar w ramach programu lekowego dedykowanego pacjentom z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 – B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynem (ICD-10 C43)” w 2017 roku. Jednakże biorąc pod uwagę pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną opinię Agencji z lipca 2018 r. w sprawie zasadności refundacji analizowanej terapii lekowej we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych zasadnym byłoby przedstawienie informacji ilu pacjentów skorzystało z tej opcji leczenia. Ponadto mając na uwadze ukazanie się Uchwały Nr 3/2019/III Rady NFZ z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. zasadnym byłoby przedstawienie danych dotyczących liczby osób objętych programem B.72 w 2018 roku.</p>	TAK	Dane zostały zaktualizowane.
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (...) (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (...), przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy o refundacji (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p>	NIE	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (...) (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p>	TAK/NIE	
<p>4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet przyjęto, iż w wariancie podstawowym oraz w scenariuszach skrajnych parametr RDI (ang. <i>relative dose intensity</i>) wyniesie [redacted] dla dabrafenu oraz [redacted] dla trametinibu. Wartości alternatywne wynoszące odpowiednio [redacted] i [redacted] miały być testowane w ramach analizy wrażliwości. Jednakże w dokumencie Word wyniki dla wariantu podstawowego oraz scenariuszy skrajnych uwzględniają inne niż zakładane wartości parametru RDI. Błędy odnaleziono również w dokumencie Word w wynikach dla analizy wrażliwości. Dodatkowo kalkulator AWB nie umożliwia przesłania obliczania zmiany bezwzględnej oraz procentowej między scenariuszem podstawowym a wynikami analizy wrażliwości.</p> <p>Ponadto w celu oszacowania wielkości populacji docelowej w wariancie maksymalnym przyjęto odsetek pacjentów z mutacją BRAF w wysokości [redacted] (założenie z dokumentu Word), natomiast w kalkulatorze odsetek ten wynosi [redacted].</p> <p>Co więcej przycisk Reset w arkuszu „dane kosztowe” nie umożliwia powrotu do wnioskowanych cen zbytu netto tylko generuje błędy.</p> <p>Dodatkowo w arkuszu „koszty” brak jest formuł prowadzących do uzyskanych oszacowań.</p>	TAK	Uwagi zaimplementowano.
<p>5. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził oszacowania przy założeniu, że terapia adjuwantowa produktami leczniczymi Mekinist i Tafinlar zostanie objęta refundacją od stycznia 2019 r. Jednakże biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów refundowanych w ramach programów lekowych w ostatnich 12 miesiącach (mediana 405 dni, średnia 482 dni) oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż ww. leki, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostaną objęte finansowaniem najprawdopodobniej w 2020 roku. Proszę o przeprowadzenie oszacowań przy uwzględnieniu horyzontu czasowego obejmującego okres: styczeń 2020 r. – grudzień 2022 r.</p>	TAK	Uwagę zaimplementowano.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>1. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznacznie identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Istotne jest dostarczenie wszystkich danych nieopublikowanych wykorzystanych w ramach przedłożonych analiz, w tym między innymi dokumentu Novartis 2017 (Novartis. COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafen b [GSK2118436] in COMBInation with trametin b [GSK1120212] versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. 2017). Ponadto proszę wskazać źródło, w którym podano mediany dawek dabrafenu i trametinibu z badania COMBI-AD, wykorzystane do szacowania alternatywnych wartości parametru RDI.</p>	TAK	Przedstawiono właściwe dane.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie wskazano autorów opinii eksperckich oraz nie przedstawiono odpowiedzi poszczególnych ekspertów na pytania, które wykorzystano do szacowania liczebności populacji docelowej (np.: odsetek pacjentów z mutacją genu BRAF V600 wśród pacjentów z czerniakiem III stopnia zaawansowania).</p>	TAK	Przedstawiono opinie ekspertów.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- W przedłożonych analizach HTA nie przeprowadzono porównania z komparatorami dodatkowymi – niwolumabem i pembrolizumabem, mimo że istnieją przesłanki, aby takie porównania rozpatrzyć, co zostało wyjaśnione w rozdziale 3.6.

Analiza kliniczna:

- Zdaniem analityków Agencji AKL wnioskodawcy powinno zawierać bardziej wnikliwą analizę ograniczeń badania COMBI-AD. Wątpliwości analityków Agencji dotyczą m.in. oceny jakości badania oraz braku rozważań na temat wyników dla punktu końcowego – przeżycie bez przerzutów odległych.

Analiza ekonomiczna:

- W modelu nie uwzględniono cen leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej na podstawie DGL, tylko na podstawie Obwieszczenia MZ. Ponadto w wariantcie z RSS w leczeniu wznowy odległej uwzględniono [redacted] – model pod tym względem nie został dostosowany do warunków polskich. Ponadto model zawiera błędnie oszacowany koszt 1 mg pembrolizumabu.
- Model jest trudny w edycji, co uniemożliwiło analitykom Agencji przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem właściwych wartości kosztów.
- W ramach dyskusji nie odniesiono się do ograniczenia wynikającego z uwzględniania w ramach szacowania kosztów nawrotów cen z Obwieszczenia MZ a nie cen efektywnych.

Analiza wpływu na budżet:

- Koszty leczenia nawrotów nie uwzględniają efektywnych cen leków. [redacted]
- Ze względu na ograniczenia wynikające z założeń przyjętych przy szacowaniu kosztów leczenia nawrotów choroby oraz zidentyfikowane błędy w tych oszacowaniach wykazana przez wnioskodawcę wartość oszczędności wynikające ze zmniejszenia częstości nawrotów choroby jest mało wiarygodna.
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości pod kątem zbadania wpływu rozpowszechnienia terapii w 1. roku analizy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
COMBI-AD	Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood J. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017; 377:1813-1823.
	Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al., Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma, 2018, vol. 36, no. 35, 3441-3449.
	Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, et al., Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2018, 36, no. 15, 9590-9590.
	Schadendorf D. et al., Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; <i>The Lancet</i> ; March 27, 2019 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30940-9
Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny)	Koruth, R, M, Sharma, R, Kanters, S, et al., Dabrafenib and Trametinib combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 126, 2019.</i>
Toor 2019 (abstrakt konferencyjny)	Toor K, Middleton M, R, Jansen, K, et al., Comparative efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 167, 2019.</i>
EPAR-Assessment report Mekinist i Tafinlar	Assessment report Mekinist Tafinlar, EMA https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 13.02.2019 r.]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EDF/EADO/EORTC 2016	Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. <i>Eur J Cancer.</i> 2016 Aug;63:201-17.
ESMO 2015	Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32.
G-BA 2019	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3720/2019-03-22_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_BAnz.pdf ; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3721/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_BAnz.pdf?#search=%22%22 ; [data dostępu: 30.04.2019 r.]
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17406_MEKINIST_TAFINLAR_MelanomeAdjuv_PIC_EI_Avis2_CT17406.pdf ; [data dostępu: 30.04.2019 r.]
NCCN v2.2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019 – March 12, 2019.
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. NICE guideline Published: 29 July 2015. Updated June 2018.
NICE 2018a	National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance Published: 17 October 2018.
NICE 2018b	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance Published: 19 December 2018.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance Published: 23 January 2019.

pCODR 2019	https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT_Final%20Recc_Aproved%20by%20Chair_2May2019_REDACT_Post_03May2019_final.pdf , [data dostępu: 06.05.2019 r.]
Rutkowski 2017	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Kozak K, Fijtuch J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous melanomas. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017;13: 241–258.
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. January 2017.
SMC 2019	https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT_Final%20Recc_Aproved%20by%20Chair_2May2019_REDACT_Post_03May2019_final.pdf ; [data dostępu: 30.04.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
CheckMate 037	Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2018;36(4):383-90.
CheckMate 066	Paly V, Colby C, Gilloteau I, Exuzides A, Briggs A. Predictors Of Utility Over Time Among Patients With Treatment-Naive Advanced Melanoma From The Phase 3 Checkmate 066 Trial. <i>Value Health</i> . 2015;18(7):A474. Epub 2015/11/05.
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135470/anx_135470_pl.pdf [dostęp 24.04.2019 r.]
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.04.2019 r.]
ChPL Mekinist	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist [dostęp 24.04.2019 r.]
ChPL Tafinlar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar [dostęp 24.04.2019 r.]
ChPL IntronA	Charakterystyka Produktu Leczniczego IntronA; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.04.2019 r.]
COMBI-v	Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. 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>Lancet Oncol</i> . 2015;16(13):1389-98.
Eggermont 2019	Eggermont A., Suci S., Kicinski M., Estimation of distant metastasis-free survival in trials of adjuvant therapy for melanoma; <i>N Engl J Med</i> 2019, 380;14
Gershenwald 2017	Gershenwald J.E. et al., Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual; <i>CA Cancer J Clin</i> . 2017 November ; 67(6): 472–492
Golicki 2015	Golicki D., Niewada M., General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland; <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> 2015; 125 (1-2)
GUS 2017	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2017 roku. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html
Hindie 2019	Hindie E., What is the role of dabrafenib plus trametinib adjuvant therapy in stage IIIA melanoma?; DOI https://doi.org/10.1200/JCO.18.02075
Kosela 2011	Kosela H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. <i>Onkol. Prak. Klin</i> . 2011; 7, 5: 246–253.
KRN Czerniak skóry (C43)	http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/ [data dostępu: 25.04.2019]
Lee 2016	Lee D, Porter J, Hertel N et al (2016) Modelling comparative efficacy of drugs with different survival profiles: ipilimumab, vemurafenib and dacarbazine in advanced melanoma. <i>BioDrugs</i> 30:307–319
Long 2019	Long G.V. et al., Reply to E. Hindié and K.R. Hess; DOI: 10.1200/JCO.19.00004

Ługowska 2012	I. Ługowska, M. Szkultecka-Dębek, A. Sozańska-Solak, M. Ziobro, P.J. Wysocki, E. Barszcz, M. Jakubczyk, M. Niewada, P. Rutkowski: "Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs", Journal of Health Policy and Outcomes Research, 2012, 2, s. 41-47.
Mariuk-Jarema 2019	Mariuk-Jarema A, Rutkowski P,. Badania dodatkowe wykonywane u osób z rozpoznaniem czerniakiem — ocena zaawansowania choroby oraz kontrola po leczeniu; Forum Dermatologicum 2019, tom 5, nr 2, 42–44, VIA MEDICA, 2019.
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski, 2015 http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf (dostęp: 24.04.2019 r.)
NICE Single Technology Appraisal	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Dabrafenib in combination with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 positive malignant melanoma [ID1226]. Committee Papers
Obwieszczenie MZ na maj 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
Obwieszczenie MZ na marzec 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Opinia RP nr 56/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)
Opinia AOTMiT nr 14/2019	Opinia nr 14/2019 z dnia 7 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Opinia AOTMiT nr 15/2019	Opinia nr 15/2019 z dnia 7 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametinib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Polkowska 2017	Polkowska M. et al., Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data; J Cancer Res Clin Oncol 2017 Oct;143(10):2087-2094
raport AOTMiT OT.422.12.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.12.2019. Data ukończenia: 27 lutego 2019 r.
Sacchetto 2018	Sacchetto L, et al., Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe, European Journal of Cancer (2018).
Salama 2013	Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, Pruitt SK, Herndon JE, Marcello J, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. PLoS One. 2013;8(3):e57665.
Sprawozdanie Hospicjum 2017	Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2017. http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-FINANSOWE-BILANS-RACHUNEK-ZYSK%C3%93W-I-STRAT-2017.pdf
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2019.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest. Warszawa, 2019. (aktualizacja analizy)
- Załącznik 6. [REDAKTOWANE] Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametynibem (Mekinist) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.9.2019.JW.3. HealthQuest. Warszawa, 2019.