

Rekomendacja nr 40/2019

z dnia 20 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe) **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.

Analizę kliniczną oparto na trwającym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu III fazy – COMBI-AD, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (DAB) i trametynybem (TRA) w populacji pacjentów po przebytej całkowitej resekcji czerniaka stopnia zaawansowania III A z mutacją BRAF V600E lub V600K.

Zgodnie z najnowszą publikacją nie osiągnięto jeszcze median przeżycia całkowitego. Oszacowany współczynnik 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%. Różnice te nie były istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że autorzy publikacji Long 2017 wskazują na różnice 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. 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.

Wykazano natomiast statystycznie istotną przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem wydłużenia przeżycia bez nawrotu choroby oraz wydłużenia przeżycia bez przerzutów odległych.

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).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują iż wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo, jednakże wyniki należy traktować z ostrożnością, gdyż wnioskodawca w ramach modelu uwzględnił wyniki dla krzywych, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice (RFS, PFS) jak i krzywe dla przeżycia całkowitego, gdzie zgodnie z aktualną publikacją wyniki nie były istotne statystycznie. Maksymalny czas obserwacji w badaniu (60 miesięcy) wymuszał dopasowanie krzywych powyżej czasu obserwacji, co dodatkowo ogranicza ich wiarygodność.

Odnaleziono najnowsze rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 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.

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnoszą się pozytywnie do finansowania wnioskowanej technologii. Zwracano w nich uwagę na korzyść w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby, wynikającą z zastosowania terapii skojarzonej w porównaniu z placebo (obserwacją).

Prezes Agencji przychylając się do zdania Rady, uważa za zasadne ujednoczenie zapisów programów lekowych, dotyczących leczenia systemowego chorych na czerniaka. W ramach dostępnego obecnie programu B.48 można kwalifikować wyłącznie pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];

- Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645 – wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe), w ramach istniejących grup limitowych:

- 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib
- 1157.0, Trametynib.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

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 tułowie. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

Alternatywna technologia medyczna

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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i National Institute for Health and Care Excellence (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.

Za główny komparator dla terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem należy uznać obserwację (brak leczenia adjuwantowego). Komparator ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach. Jednakże ze względu na toczący się równolegle proces refundacyjny leku Opdivo (niwolumab) i pozytywną opinię Prezesa Agencji odnośnie refundacji leku Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dabrafenib (produkt leczniczy Tafinlar) jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Tafinlar jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600;
- w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Trametynib (produkt leczniczy Mekinist) 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 nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Zgodnie z ChPL, Mekinist jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF;
- w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe). Wskazanie to

dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem/

trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne (COMBI-AD), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem w populacji pacjentów z czerniakiem w III A 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. Liczba pacjentów poddanych randomizacji (ITT – ang. *intention to treat*) wynosiła 870. Badanie ogólnie charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Jednak zaślepienie oceny efektów wiąże się z niejasnym ryzykiem błędu, nie zaś niskim jak wskazuje wnioskodawca. Jest to związane z faktem, że oceny m.in. pierwszorzędowego 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.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny) (RFS, ang. *relapse free survival*);

- drugorzędowymi punktami końcowymi były:
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - czas do wystąpienia odległych przerzutów lub zgonu (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*);
 - czas wolny od nawrotu (FFR, ang. *freedom from relapse*);
 - bezpieczeństwo.

Do oceny jakości życia zastosowano skalę EQ-5D (ang. *Euro-Quality Of Life Questionnaire*), składającą się z 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, uzupełnioną wizualną skalą analogową (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*). Wyniki kwestionariusza mogą być prezentowane m.in. jako użyteczność zawarta w zakresie od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie i/lub jako wynik wizualnej skali analogowej zawarty w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie 0 to najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.

Skuteczność

W publikacji Long 2017 mediana okresu obserwacji wynosiła 33,6 miesięcy, w tym okresie z powodu czerniaka zmarło 54 pacjentów z grupy DAB+TRA (12%) oraz 77 pacjentów 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 z 6 pacjentów z grupy DAB + TRA i u 15 z 16 z grupy PLC. Natomiast w publikacji Hauschild 2018, w której prezentowane są dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu COMBI-AD (grupa DAB+TRA – mediana 44 miesiące; grupa PLC – mediana 42 miesiące), nie przedstawiono aktualizacji wyników analizy OS.

Zgodnie z wynikami publikacji Long 2017 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Oszacowany współczynnik przeżycia całkowitego wynosił:

- po 1 roku: 97% w grupie DAB+TRA vs. 94% w grupie PLC;
- po 2 latach: 91% w grupie DAB+TRA vs. 83% w grupie PLC;
- po 3 latach: 86% w grupie DAB+TRA vs. 77% w grupie PLC.

Analiza wyników dla punktów końcowych z badania COMBI-AD wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść DAB + TRA w porównaniu z PLC w zakresie:

- przeżycia bez nawrotu choroby (RFS):
 - ryzyko nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny niższe o 53% - HR=0,47 (95%CI: 0,39; 0,58) (Long 2017);
 - ryzyko nawrotu niższe o 51% - HR=0,49 (95%CI: 0,40; 0,59) (Hauschild 2018);
- przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS):
 - ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu niższe o 49% - HR=0,51 (95%CI: 0,40; 0,65) (Long 2017);
 - ryzyko wystąpienia odległych przerzutów niższe o 47% - HR=0,53 (95%CI: 0,42; 0,67) (Hauschild 2018);
- czasu wolnego od nawrotu (FFR) – ryzyko nawrotu było niższe o 53% – HR=0,47 (95%CI: 0,39; 0,57) (Long 2017).

Współczynnik przeżycia bez nawrotu wynosił:

- dla 1 roku: 88% w grupie DAB+TRA vs. 56% w grupie PLC (Long 2017);

- dla 2 lat: 67% w grupie DAB+TRA vs. 44% w grupie PLC (Long 2017);
- dla 3 lat:
 - 58% w grupie DAB+TRA vs. 39% w grupie PLC (Long 2017);
 - 59% w grupie DAB+TRA vs. 40% w grupie PLC (Hauschild 2018);
- dla 4 lat: 54% w grupie DAB+TRA vs. 38% w grupie PLC (Hauschild 2018).

Mając na względzie ocenę jakości życia 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 istotnego statystycznie 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 w grupie DAB + TRA,
 - MD=-6,84 w grupie PLC,
- EQ-5D-3L utility score:
 - MD=-0,0626, w grupie DAB + TRA,
 - MD=-0,0748, w grupie PLC.

Niezależnie od sposobu oceny uzyskane różnice między grupami nie osiągnęły istotności klinicznej.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w porównaniu z PLC w zakresie:

- raportowane u >10% pacjentów (Long 2017):
 - wyższe o 10% prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie DAB+TRA – RR=1,10 (95%CI: 1,06; 1,15);
 - trzyipółkrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie DAB+TRA – RR=3,5 (95%CI: 2,57; 4,76);
 - ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do pominięcia dawki w grupie DAB+TRA – RR=4,42 (95%CI: 3,49; 5,58);
 - ponad 15-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do redukcji dawki w grupie DAB+TRA – RR=15,08 (95%CI: 8,31; 27,35);
 - ponad 9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia w grupie DAB+TRA – RR=9,43 (95%CI: 5,28; 16,85);
 - prawie 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki w grupie DAB+TRA – RR=5,77 (95%CI: 4,36; 7,63);

- wyższe o 66% prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia w grupie DAB+TRA – RR=1,66 (95%CI: 1,39; 1,99);
 - wyższe o 94% prawdopodobieństwo wystąpienia nudności w grupie DAB+TRA – RR=1,94 (95%CI: 1,56; 2,42);
 - wyższe o 66% prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie DAB+TRA – RR=1,66 (95%CI: 1,35; 2,03);
 - ponad 8-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy w grupie DAB+TRA – RR=8,42 (95%CI: 5,33; 13,28);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki w grupie DAB+TRA – RR=2,20 (95%CI: 1,69; 2,86);
 - prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów w grupie DAB+TRA – RR=2,82 (95%CI: 2,04; 3,88);
 - prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia artralgi w grupie DAB+TRA - RR=1,95 (95%CI: 1,48; 2,58);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w grupie DAB+TRA – RR=2,24 (95%CI: 1,63; 3,07);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu w grupie DAB+TRA – RR=2,20 (95%CI: 1,49; 3,24);
 - wyższe o 74% prawdopodobieństwo wystąpienia mialgii w grupie DAB+TRA - RR=1,74 (95%CI: 1,21; 2,50);
 - ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w grupie DAB+TRA – RR=11,09 (95%CI: 4,86; 25,29);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby grypopodobnej w grupie DAB+TRA – RR=2,29 (95%CI: 1,52; 3,47);
 - prawie 9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu AST w grupie DAB+TRA – RR=8,94 (95%CI: 4,14; 19,29);
 - wyższe o 57% prawdopodobieństwo wystąpienia bólu kończyn w grupie DAB+TRA - RR=1,57 (95%CI: 1,07; 2,30);
 - ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku obwodowego w grupie DAB+TRA – RR=3,03 (95%CI: 1,84; 5,00);
 - wyższe o 71% prawdopodobieństwo wystąpienia suchości skóry w grupie DAB+TRA - RR=1,71 (95%CI: 1,13; 2,58);
 - ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trądzikopodobnego zapalenia skóry w grupie DAB+TRA – RR=5,36 (95%CI: 2,77; 10,39);
 - wyższe o 88% prawdopodobieństwo wystąpienia zaparc w grupie DAB+TRA - RR=1,88 (95%CI: 1,20; 2,93);
 - wyższe o 91% prawdopodobieństwo zmniejszenia apetytu w grupie DAB+TRA - RR=1,91 (95%CI: 1,20; 3,03);
 - ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia rumienia w grupie DAB+TRA – RR=3,40 (95%CI: 1,91; 6,08);
- poważne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 4\%$ pacjentów (Long 2017):

- prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie DAB+TRA – RR=2,93 (95%CI: 2,26;3,79);
- ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=11,42 (95%CI: 2,71; 48,14);
- prawie 19-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=18,87 (95%CI: 2,54; 140,33);
- prawie 16-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu ALT 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=15,89 (95%CI: 2,12; 119,29);
- prawie 16-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu AST 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=15,89 (95%CI: 2,12; 119,29);
- ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=3,10 (95%CI: 1,42; 6,80).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)/zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, zaburzenia widzenia, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolność nerek, zapalenie trzustki, zakrzepicę żył głębokich/zatorowość płucną. Raportowano również zapalenie okrężnicy 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.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem na stronie EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) oraz w bazie VigiAccess (WHO).

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

W bazie VigiAccess odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych dabrafenibu oraz trametynibu. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Na stronach pozostałych organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration – FDA*) nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Ograniczenia

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 zapewniało 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.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników wpływa fakt iż dane dla OS są niedojrzałe – 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.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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.
- 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.
- 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 – tomografią 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.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib z pembrolizumabem i niwolumabem

Koruth 2019

W abstrakcie konferencyjnym Koruth 2019 przedstawiono wyniki porównania skojarzenia dabrafenibu i trametynibu 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 trametynibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem 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 trametynibem 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 trametynibem 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 trametynibu. 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 trametynibem

(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 trametynibem, terapia niwolumabem skutkowała istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby w dłuższym okresie obserwacji;
 - HR=5,25 (95%CrI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach terapii,
 - 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 trametynibem, nie wskazano jednak szczegółowych wyników. Zgodnie z podanymi informacjami porównanie w zakresie bezpieczeństwa dotyczyło występowania zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia oraz zaprzestania leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz przedstawiono następującą propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS):

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych: leki, monitorowanie leczenia, leczenie działań niepożądanych oraz opieka terminalna.

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (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

Uwzględniając powyższy ICUR ceny progowe wynoszą:

- Tafinlar:
 - 50 mg x 28 kapsułek twardych – [redacted] PLN;
 - 50 mg x 120 kapsułek twardych – [redacted] PLN;
 - 75 mg x 28 kapsułek twardych [redacted] PLN;
 - 75 mg x 120 kapsułek twardych [redacted] PLN;
- Mekinist:
 - 0,5 mg x 30 tabletek powlekanych – [redacted] PLN;
 - 2 mg x 30 tabletek powlekanych – [redacted] PLN.

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).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 lokalnej, 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.
- ze względu na brak wiarygodnego schematu postępowania w ramach terapii standardowej (obserwacji), 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. Niemniej jednak założenia te mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.
- 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 w programie lekowym (PL) nie zmienia w istotny sposób końcowych wyników ICUR.

- [redacted] uwzględniono cenę leku Tafinlar [redacted]

[redacted] 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.

- [redacted]

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

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono porównanie kosztów stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z kosztami stosowania niwolumabu i pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. W ramach obliczeń:

- zastosowano horyzont analizy wynoszącą 12 miesięcy [redacted]
- dawkowanie Opdivo oraz Keytruda przyjęto zgodnie z ChPL
- średnią masę ciała pacjenta przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy dla analizowanego wniosku na [redacted];
- uwzględniono jedynie koszty leków oraz koszty podań;
- koszty analizowanych terapii porównano z perspektywy NFZ;
- przedstawiono dwa warianty:
 - w pierwszym porównano koszty leków bez RSS bazując na cenach z Obwieszczenia MZ aktualnego na 1 maja 2019 r.;
 - w drugim koszty leków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z aktualnego komunikatu DGL (za okres styczeń 2019 r.);
- założono, że stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) będzie wynosił 100%.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS, roczny koszt stosowania terapii skojarzonej produktami Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametynib)

w analizowanym wskazaniu wyniesie ok. 692 tys. zł. Analogiczne koszty dla terapii lekami Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) oszacowano odpowiednio na [REDAKTOWANO] i ok. 617 tys. zł.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów stosujących wnioskowaną interwencje wynosiłaby:

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- 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.

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet uwzględnił wpływ terapii dabrafenibem i trametynibem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotów choroby. Częstość występowania nawrotów zaczerpnięto z badania COMBI-AD. Ze względu na niepewność przyjętego przez wnioskodawcę odsetka pacjentów wolnych od nawrotu choroby na podstawie badania COMBI-AD oraz brak badań obserwacyjnych, które potwierdziłyby uzyskanie takiego samego efekty terapii adjuwantowej w praktyce klinicznej poniżej przedstawiono wyniki wariantu podstawowego z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia leczenia nawrotów.

Zgodnie z wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia kosztów nawrotów:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 100,41 mln PLN w 1 roku;
 - 208,78 mln PLN w 2 roku;
 - 216,12 mln PLN w 3 roku;
 - Z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- z uwzględnieniem kosztów nawrotów:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 80,17 mln PLN w 1 roku;
 - 155,36 mln PLN w 2 roku;
 - 145,91 mln PLN w 3 roku;
 - Z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Ograniczeniem analizy jest uwzględnienie cen leku Tafinlar [redacted]
[redacted]
- Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej opierając się na danych z KRN, opiniach ekspertów klinicznych i danych literaturowych. Największą wątpliwość 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 populacja docelowa dla produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar [redacted] Agencji 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.

- Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest przyjęcie arbitralnie [redacted] [redacted] Ze względu na niepewność powyższego założenia Agencja przeprowadziła oszacowania własne z uwzględnieniem całej populacji kwalifikującej się do programu lekowego w pierwszym roku analizy.
- Z uwagi na zaczerpnięcie z analizy ekonomicznej kosztów leczenia nawrotów odległych choroby, wszystkie ograniczenia szacowania tych kosztów przekładają się również na wyniki analizy wpływu na budżet. 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] [redacted] oraz z zaleceń dotyczących obserwacji pacjentów z czerniakiem. 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.
- Częstość stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia wznowy odległej przyjęta przez wnioskodawcę różni się od wskazanej przez ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego. Zgodnie z tą opinią 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.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych założono, że 100% populacji docelowej wejdzie do programu lekowego w 1. roku refundacji. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego ([redacted] osób) zostaną nim objęci w 1. roku refundacji, można spodziewać się wzrostu kosztów inkrementalnych płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia kosztów nawrotów:
[redacted]
[redacted]

- z uwzględnieniem kosztów nawrotów:
[redacted]
[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na ograniczenia towarzyszące analizie klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika związane z finansowaniem wnioskowanej interwencji zasadne wydaje się zaproponowanie dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny w ramach przekazanej opinii zgłosił uwagi do następujących punktów w ramach wnioskowanego programu lekowego:

[Redacted content]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z objęcia refundacją odpowiedników finansowanego obecnie w ramach programu lekowego produktu MabThera (rytuksymab), co doprowadzi do obniżenia limitu finansowania dla tego leku.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków, wynikających z objęcia refundacją leków Tafinlar i Mekinist we wnioskowanym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących

- Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v2.2019 ;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 – Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.
- NICE 2018a – Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametynibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.
- NICE 2018b – Rekomendacje dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów
- NICE 2015 – Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017;
- European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016; –Konsensus ekspertów;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015.

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 i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym stosowane mogą być:

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- dabrafenib/trametynib 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 leczniczy 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/trametynibu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu adjuwantowym III stadium czerniaka po resekcji.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2019
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019
- NICE 2018a

Wszystkie pozytywnie odnosiły się do finansowania wnioskowanej technologii. Zwracano w nich uwagę na korzyść w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby, wynikającą z terapii DAB + TRA w porównaniu z placebo (obserwacją).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia nie jest aktualnie finansowana w żadnym kraju UE i EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków 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 we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD 10 C43)” (leczenie adjuwantowe), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe)
2. Raport nr OT.4331.9.2019. Wniosek o objęcie refundacją leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe). Analiza weryfikacyjna