



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi
(binimetynib)
w ramach programu lekowego:
"Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem
(ICD-10 C43)"
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.10.2019

Data ukończenia: 22 maja 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pierre Fabre Medicament).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Medicament 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: Pierre Fabre Medicament

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy 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: (nie dotyczy).

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, 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozyno-5'-trójfosforan
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIRC	niezależna, zaślepią komisja (blinded independent central review committee)
BRAF	protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa B (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
BRAFⁱ	inhibitor BRAF
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (cyclin-dependent kinase 4)
CDKN2A	gen supresorowy, inhibitor kinazy cyklino-zależnej (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
COB	kobimetynib
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
CRAF	serynowo-treoninowa kinaza z rodziny RAF
CrI	przedział wiarygodności (credibility interval)
CTLA-4	antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CYP	cytochrom P450
CZN	cena zbytu netto
DB	dabrafenib
DC	kontrola choroby (disease control)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowy
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)

EADO	European Association of Dermato-Oncology
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EncoBini	enkorafenib + binimetynib
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERG	Evidence Review Group
ERK	kinaza regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymi (extracellular signal-regulated kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	skala oceny zdrowia ogólnego
FACT	skala oceny jakości życia dla osób z chorobą nowotworową (Functional Assessment of Cancer Therapy)
FACT-M	podskala FACT dla osób z czerniakiem (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma)
FAM-M	czerniak rodzinny (familial melanoma malignum)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	interleukina
IPI	ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MAPK	kinazy aktywowane mitogenami (mitogen-activated protein kinases)
MD	różnica średnich (mean difference)
MEK	kinaza kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (mitogen-activated protein kinase kinase)
MEKi	inhibitor MEK
MR	rezonans magnetyczny (magnetic resonance)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NE	nie do oszacowania
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	niwolumab
NRAS	białko z rodziny RAS (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog)
NYHA	New York Hear Association
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (programmed death receptor 1)
PEMBR	pembrolizumab
pERK	kinaza białkowa umiejscowiona na siateczce retikulum endoplazmatycznego (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
p.o.	podanie doustne (per os)
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
QOL	jakość życia (quality of life)
RAF	rodzina protoonkogennych kinaz serynowo-treoninowych (V-raf murine sarcoma viral oncogene)
RDI	względna intensywność dawki (relative dose intensity)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
StD	choroba stabilna (stable disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TM	trametynib
TTD	czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (time to overall response)
T-VEC	talimogen laherparepwek
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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.)
VM	wemurafenib
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WT	typ dziki (wild type)
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.
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.03.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4367.2018.11.PB
PLR.4600.4368.2018.11.PB
PLR.4600.4369.2018.11.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, EAN 3573994003939,
 - Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, EAN 3573994003946,
 - Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, EAN 3573994003922
 - Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)"
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk – [REDACTED]
 - Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk – [REDACTED]
 - Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk - [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Wnioskodawca
Pierre Fabre Medicament
Francja, 92654, Boulogne Cedex,
Place Abel Gance, 45

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.03.2019 r., znak PLR.4600.4367.2018.11.PB, PLR.4600.4368.2018.11.PB, PLR.4600.4369.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 19.03.2019 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, EAN 3573994003939,
- Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, EAN 3573994003946,
- Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, EAN 3573994003922.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.04.2019 r., znak OT.4331.10.2019.DG.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.04.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) zgodnie z uwagami AOTMiT.

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 Braftovi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Braftovi 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, EAN 3573994003939*, Braftovi 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, EAN 3573994003946**
Kod ATC	jeszcze nie przydzielony
Substancja czynna	enkorafenib
Wnioskowane wskazanie	"Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)"
Dawkowanie	Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsułek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem. Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki (do 200 mg lub 300 mg dziennie), tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu. Istnieją ograniczone dane dotyczące zmniejszenia dawki do 100 mg raz na dobę. Enkorafen b należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg raz na dobę.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okres półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafen b powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kinazy zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D i K w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> . Enkorafen b nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. <i>wild</i>). <u>W skojarzeniu z binimetynibem</u> Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach <i>in vivo</i> .

* produkt leczniczy Braftovi 50 mg dostępny jest również w opakowaniu 112 kaps.

** produkt leczniczy Braftovi 75 mg dostępny jest również w opakowaniu 168 kaps.

Źródło: ChPL Braftovi

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Mektovi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mektovi 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, EAN 3573994003922*
Kod ATC	L01XE41
Substancja czynna	binimetynib
Wnioskowane wskazanie	"Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)"

Dawkowanie	<p>Zalecana dawka binimetynibu wynosi 45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 90 mg.</p> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu. U pacjentów otrzymujących 45 mg binimetynibu dwa razy na dobę zalecana zmniejszona dawka binimetynibu wynosi 30 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się dawki mniejszej niż 30 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje dawki 30 mg doustnie dwa razy na dobę, należy przerwać leczenie.</p> <p>Jeżeli działanie niepożądane, które było powodem zmniejszenia dawki, jest skutecznie leczone, można rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 45 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się ponownego zwiększenia dawki do 45 mg dwa razy na dobę, jeśli zmniejszenie dawki było spowodowane niewydolnością lewej komory lub wystąpieniem dowolnego działania toksycznego stopnia 4.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek. W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetyn b hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.</p> <p><u>W skojarzeniu z enkorafenibem</u></p> <p>Binimetynib i enkorafenib (inh bitor BRAF) hamują szlak MAPK, co powoduje silniejsze działanie przeciwnowotworowe.</p> <p>Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetyn bem zapobiegało rozwojowi oporności na leczenie w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach <i>in vivo</i>.</p>

* produkt leczniczy Mektovi 15 mg dostępny jest również w opakowaniu 168 tabl.

Źródło: ChPL Mektovi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20.09.2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).

* w USA Braftovi w skojarzeniu Mektovi ma status leku sierocego

Źródło: ChPL Braftovi

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Mektovi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20.09.2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).

* w USA Mektovi w skojarzeniu Braftovi ma status leku sierocego

Źródło: ChPL Mektovi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Braftovi oraz Mektovi nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W Agencji oceniano natomiast inne terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK stosowane w nieresekcyjnym czerniaku z obecnością mutacji BRAF V600.

W 2016 roku przedmiotem oceny była terapia skojarzona produktami leczniczymi Tafinlar i Mekinist we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem w ramach programu lekowego”. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktów leczniczych, argumentując, iż wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Program lekowy nie ograniczał stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczyły głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie była znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby a zapisy w ChPL ocenianych produktów wskazywały w takim przypadku na rozważenie innych opcji terapeutycznych. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Również w 2016 roku w Agencji ocenie podlegała terapia skojarzona kobimetynibu (Cotellic) z wemurafenibem (Zelboraf) w ramach programu lekowego "Leczeniu czerniaka skóry (ICD-10 C43)" wśród dorosłych pacjentów z mutacją BRAF+. Terapia została negatywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości, ale uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W uzasadnieniach zwracano uwagę zarówno na skuteczność terapii, jak również na jej wysokie koszty.

Szczegółowe informacje na temat opinii wydanych w aktualnie ocenianym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotellic (kobimetynib), tabl. powł., 20 mg, 63 tabl., EAN: 5902768001136, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry skojarzoną terapią wemurafenibem i kobimetynibem”. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii skojarzonej (wemurafenib+kobimetynib) w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Przedstawione w ramach analizy klinicznej randomizowane badanie kliniczne dowodzi, że wnioskowana terapia zmniejsza ryzyko zgonu, a mediana czasu przeżycia w grupie terapii łączonej była większa o ok. 5 miesięcy. Niezależnie od przyjętego czasu obserwacji (najdłuższy wynosił 24 miesiące) zaobserwowano, że stosowanie omawianej technologii w porównaniu z monoterapią zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazała, że w przypadku uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka terapia skojarzona jest kosztowo efektywna. Jednakże należy mieć na uwadze, że komparatorem był lek, który zgodnie z analizami (przedstawionymi dla leku Zelboraf) był nieefektywny kosztowo.</p> <p>Zasadnym jest też aby wnioskodawca zaproponował mechanizm podziału ryzyka, który w lepszy sposób zabezpieczałby budżet płatnika. Dobrym rozwiązaniem w takiej sytuacji są instrumenty oparte o wyniki leczenia, kiedy to wnioskodawca zwraca koszty leczenia pacjentów, u których nie został osiągnięty jasno określony efekt terapeutyczny.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2016 - 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotellic (kobimetynib), tabl. powł., 20 mg, 63 tabl., EAN: 5902768001136, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry skojarzoną terapią wemurafenibem i kobimetynibem”. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Ten nowy lek stosowany jest w I linii leczenia w rozsiałym lub nieoperacyjnym czerniaku (stopień III lub IV melanoma), w połączeniu z lekiem przeciwnowotworowym Ze boraf (wemurafenib) i tyko u tych dorosłych pacjentów, których komórki nowotworu zawierają mutację genu BRAF V600. Aczkolwiek połączenie tych dwóch leków było dotąd przebadane zaledwie w kilku badaniach klinicznych o wysokiej jakości, to jednak ich wpływ okazał się skuteczny.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2016 z dnia 26 października 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 o Mekinist (trametyn b), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 o Mekinist (trametyn b), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 <p>w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametynibem”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib nie jest zasadne.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafen b + trametynib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okresu obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inh bitorem BRAF jest wręcz wątpliwa.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2016 z dnia 24 października 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za nierzasadne objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 o Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 o Mekinist (trametyn b), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 o Mekinist (trametyn b), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 <p>w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametynibem”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone dabrafenibem i trametyn bem charakteryzuje się znaczącym wpływem na przeżycie całkowite, czas do progresji oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Obecnie pacjenci z zaawansowanych czerniakami mogą być leczeni innymi innowacyjnymi technologiami molekularnymi. Program nie ogranicza stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczą głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby. Zapisy w charakterystyce produktu leczniczego sugerują w takim przypadku, rozważenie innych opcji terapeutycznych. Dostępne dane kliniczne sugerują zasadność stosowania leczenia skojarzonego w I linii leczenia lub w II linii leczenia za wyjątkiem pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas monoterapii inh bitorem BRAF.</p> <p>Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>

* rekomendacja dotyczy kobimetynibu (Cotellic) w ramach terapii skojarzonej z wemurafenibem (Zelboraf). Ponieważ wemurafen b podlegał już w owym czasie refundacji, wniosek dotyczył tylko leku Cotellic.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk – ██████████</p> <p>Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk – ██████████</p> <p>Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk – ██████████</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek stosowany w ramach programu lekowego</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>██████████</p>

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]

<p>Badania przed włączeniem leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Skojarzona terapia produktami leczniczymi Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) jest zarejestrowana w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry u dorosłych pacjentów z obecnością mutacji

BRAF V600. Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Braftovi i Mektovi, będą one dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Instrument dzielenia ryzyka

Porównanie kosztów wnioskowanej terapii z komparatorami przedstawiono w analizie ekonomicznej AWA, w rozdz. 5.1.2.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. 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.

Klasyfikacja

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E oznacza substytucję waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 w egzonie 15. Jest to mutacja prowadząca do 10,7-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz.

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 – również w tym stopniu czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;
- Stopień III – w tym stadium występują już 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.

Etiologia i patogenez

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, stwierdzone 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 intensywna ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solaria);
7. Skłonność do oparzeń słonecznych;
8. Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po $5 \geq$ epizodach oparzeń);

Immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3-krotnie).

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań 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). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. 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. W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

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.

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 chłonny — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonny). 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 tułowie.

W zawartej w raporcie Mekinist_Tafinlar 2019 opinii, prof. Rutkowski ocenił, iż przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Prof. Nasierowska-Guttmejer, w swojej opinii z ww. raportu, podała, iż w stadium uogólnienia choroby (5% chorych) wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 20-30%.

Leczenie

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 (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). 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.

Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsiańego 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, enkorafenib, trametynib, kobimetynib, binimetynib) – 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. Skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów odporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

Źródła: Szczeklik 2017, raport OT.422.12.2019_Mekinst_Tefinlar, NICE 2018, NICE 2019, Rutkowski 2017, Rutkowski 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku analizy otrzymano dane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące świadczeń finansowanych w leczeniu czerniaka (kod ICD-10: C.43 jako wskazanie główne lub współistniejące) przez NFZ w latach 2015-2018. Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów, którym w poszczególnych latach zrefundowano terapię inhibitorami BRAF (dabrafenibem lub wemurafenibem) w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z inhibitorami MEK (kobimetynibu i trametynibu). Inhibitory MEK są refundowane jedynie w skojarzeniu z inhibitorami BRAF, dlatego nie uwzględniono ich w poniższej tabeli.

Przedstawiono również dane dotyczące pacjentów, dla których refundowano immunoterapeutyki (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab). Należy jednak wziąć pod uwagę, że immunoterapię we wnioskowanym wskazaniu, stosuje się zarówno w populacji BRAF+ jak i BRAF-.

Z danych tych wynika, że w 2018 roku leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu zrefundowano łącznie dla ponad 1400 pacjentów, w tym dla 597 pacjentów (41%) zrefundowano dabrafenib lub wemurafenib, czyli leki stosowane tylko w populacji BRAF+. Liczba ta wzrosła o 13% w porównaniu z 2017 rokiem i o 14% w porównaniu z rokiem 2016.

Szczegółowe dane NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną:	2015	2016	2017	2018
dabrafenib*	22	223	323	388
wemurafenib**	421	295	206	210
Łącznie iBRAF (unikalni pacjenci)	443	518	525	597
ipilimumab	263	166	95	120
niwolumab**	-	134	396	538
pembrolizumab**	-	148	356	410
Łącznie z immunoterapią (unikalni pacjenci)	640	857	1165	1451

Skróty: iBRAF - inhibitory BRAF,

* dabrafen b włączono do refundacji od 01.07.2015 r.

** wemurafenib włączono do refundacji od 01.03.2013 r.

*** niwolumab i pembrolizumab włączono do refundacji od 01.07.2016 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- <http://kce.fgov.be>,
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,

- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov
- <https://www.prescrire.org/fr/>
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (*National Cancer Institute*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), EDF (*the European Dermatology Forum*), EADO (*the European Association of Dermato-Oncology*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i EORTC (*the European Organization of Research and Treatment of Cancer*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.04.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 polskie wytyczne kliniczne oraz 5 zagranicznych dotyczących leczenia czerniaka skóry. We wszystkich wytycznych u chorych z zaawansowanym czerniakiem oraz obecnością mutacji BRAF podstawową opcją terapeutyczną, zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia, jest leczenie połączeniem inhibitorów BRAF i MEK (najczęściej dabrafenibu z trametynibem oraz wemurafenibu z kobimetynibem) lub immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 i anti-CTLA-4 (niwolumabem, pembrolizumabem lub skojarzeniem NIWO+IPI), która jest preferowaną opcją w przypadku brak mutacji BRAF. Autorzy polskich rekomendacji z 2017 roku podkreślają, iż "zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe". Również wytyczne amerykańskie NCCN 2019 wskazują na terapię iBRAF+iMEK, jako preferowaną nad immunoterapią, w przypadku gdy u pacjenta potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie.

Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem jest rekomendowana u chorych z obecnością mutacji BRAF V600, przez najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN 2019. Rekomendacja dotyczy pierwszej i drugiej linii leczenia oraz ma najwyższą możliwą siłę zaleceń podobnie jak w przypadku innych połączeń inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK - DAB+TRA oraz WEM+KOB. Leczenie enkorafenibem w monoterapii, jak i w połączeniu z binimetynibem, wymieniane jest również w europejskich wytycznych ESMO 2015, jako terapia z obiecującymi wynikami skuteczności u chorych z obecną mutacją BRAF V600. W pozostałych odnalezionych rekomendacjach klinicznych połączenie EncoBini nie jest wymieniane, należy jednak wziąć pod uwagę, że zostały one opublikowane przed zarejestrowaniem tej technologii w analizowanym wskazaniu (tj. 20.09.2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>Stanowisko ekspertów 2017 (Polska)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają enkorafenibu ani binimetynibu wśród opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka.</p> <p>U dorosłych chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF.</p> <p>W systemowym leczeniu — przede wszystkim pierwszej linii — u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (wemurafenib i dabrafenib, preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji BRAF, immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-PD-1). Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji BRAF) nie jest obecnie określona.</p> <p>Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe.</p> <p>Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinny się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anti-PD-1) po leczeniu inhibitorami.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>W przypadku czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego, leczenie w pierwszej linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (kategoria 1), • niwolumab (kategoria 1), • niwolumab+ipilimumab (kategoria 1); <p>W przypadku potwierdzonej mutacji BRAF V600 i potrzeby szybkiej odpowiedzi na leczenie, preferowane są terapie skojarzone iBRAF+iMEK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib+trametytib (kategoria 1), • wemurafenib+kobimetytib (kategoria 1), • enkorafenib+binimetynib (kategoria 1). <p>W przypadku progresji choroby oprócz ww. terapii możliwe jest włączenie leczenia monoterapią ipilimumabem, interleukiną IL-2 w wysokich dawkach, imatynibem lub terapią paliatywną (wszystkie kat. 2A) lub ipilimumabem w skojarzeniu z leczeniem wirusem onkolitycznym T-VEC (kat. 2B).</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>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają enkorafenibu ani binimetynibu wśród opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka.</p> <p>W ogólnej populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem jako zalecane terapie wytyczne wymieniają monoterapie: niwolumabem, pembrolizumabem i ipilimumabem (wszystkie z kategorią R) lub terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab (R).</p> <p>Wytyczne zalecają również aby każdy pacjent z zaawansowanym czerniakiem był poddany testom na obecność mutacji BRAF. W leczeniu systemowym nieresekcyjnego czerniaka w III lub IV stadium zaawansowania u pacjentów BRAF+ zalecana jest.</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona trametytib + dabrafenib (R), • monoterapia dabrafenibem lub wemurafenibem, <p>Połączenie inhibitora BRAF (wemurafenibu lub dabrafenibu) i inhibitora MEK (kobimetytinibu lub trametytinbu) poprawia wskaźniki PFS i odpowiedzi na leczenie.</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 rekomendacje 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 powściągliwe i co do których grupa opracowująca rekomendacje 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>Wytyczne nie wymieniają enkorafenibu ani binimetynibu wśród opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka.</p> <p>Jak wykazano w badaniach III fazy, kombinacje inhibitorów BRAF i MEK, takich jak wemurafenib+kobimetytib i dabrafenib+trametytib, znacząco zwiększają obiektywne wskaźniki odpowiedzi, PFS i OS w porównaniu z monoterapiami iBRAF czy chemioterapią. Dlatego połączenie inhibitorów BRAF i MEK jest obecnie standardem w leczeniu zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacjami BRAF+.</p> <p>Przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 w monoterapii lub w połączeniu z anty-CTLA-4 należy uznać za dobrą opcję leczenia pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem niezależnie od stanu mutacji BRAF.</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>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają enkorafenibu ani binimetynibu wśród opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka.</p> <p>Jako systemowe leczenie wśród dorosłych pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600 nieresekcyjnego czerniaka zalecane są monoterapie wemurafenibem i dabrafenibem.</p> <p>Zaznaczono, że obecnie w NICE ocenie poddawana jest terapia skojarzona dabrafenibem z trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego czerniaka, a decyzja opublikowana będzie w 2016 roku.</p> <p><i>Konflikt interesów zadeklarowało 15 z 17 członków grupy opracowującej wytyczne. Pozostali autorzy zadeklarowali</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Immunoterapia oraz terapie celowane inhibitorów kinazy są podstawą terapii systemowej. Chemioterapia jest uważana za opcję leczenia drugiego rzutu lub leczenia pomostowego.</p> <p>Kombinacja iBRAF + iMEK zalecana jest zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia czerniaka u chorych z obecnością mutacji BRAF V600E i BRAF V600K (II, B). W przypadku pacjentów z obecnością mutacji BRAF-WT (wild type) rekomendowana jest terapia ipilimumabem.</p> <p>Nowe terapie celowane takie jak inhibitory BRAF (wemurafenib, enkorafenib, dabrafenib) stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inhibitorami MEK (binimetynib, kobimetyn b, trametynib) wykazują dużą aktywność przeciwnowotworową.</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 wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, zdecydowanie niezalecane</i></p>

Skróty: iBRAF - inhibitory BRAF, iMEK - inhibitory MEK, PFS - przeżycie bez progresji choroby, OS - przeżycie całkowite, BRAF-WT - mutacja BRAF typu dzikiego,

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku przygotowania opracowania otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów klinicznych, z których jednej nie uwzględniono w opracowaniu ze względu na zaistniały konflikt interesów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii ekspertów, w obecnej sytuacji refundacyjnej podstawowe schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF V600 zakładają rozpoczęcie leczenia od immunoterapii (NIWO lub PEMBR) lub terapii iBRAF + iMEK (DB+TM lub VM+COB). W drugiej linii leczenia jest możliwość zastosowania terapii, która nie została wykorzystana w pierwszej linii leczenia lub dodatkowo monoterapii ipilimumabem. W trzeciej linii leczenia istnieje również możliwość powrotu do terapii iBRAF + iMEK.

W opinii ekspertów wnioskowana terapia EncoBini będzie mogła być zastosowana zarówno w pierwszej jak i dalszych liniach leczenia, a w przypadku objęcia jej refundacją przejmie udział w rynku przede wszystkim od pozostałych terapii inhibitorami BRAF+MEK, natomiast nie wpłynie na łączną liczbę pacjentów leczonych w ramach tych programów lekowych. Wg ekspertów obecna liczba chorych z zaawansowanym czerniakiem z obecną mutacją BRAF V600 w naszym kraju wynosi od 600 do 800 osób, co jest zbliżone z danymi NFZ. Eksperti przedstawili również własne szacunki odsetków pacjentów stosujących wyżej wymienione leki po objęciu wnioskowanej terapii refundacją. Według ekspertów terapia EncoBini będzie stosowana u ok. 20-42% chorych w pierwszej linii leczenia i u ok. 22-30% w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Wg prof. M. Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, stosowanie enkorafenibu i binimetynibu będzie skutkowało u chorych większym odsetkiem odpowiedzi i dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Żaden z ekspertów nie dostrzega potencjalnych problemów związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii ani specyficznych populacji, które mogą skorzystać, lub nie skorzystać, z jej stosowania.

Szczegóły opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Obecny program lekowy dla chorych na zaawansowanego czerniaka (stopień III „nieresekcyjny” lub IV) nie zawiera możliwości stosowania immunoterapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (pozytywna opinia AOTMiT) oraz leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem. Stosowanie enkorafenibu i binimetynibu jest skutecznym postępowaniem (większy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego). Wprowadzenie możliwości leczenia enkorafenibem i binimetynibem nie zwiększa ogólnej populacji chorych w programie!	Nie widzę problemów.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dotyczy pod warunkiem stosowania leczenia w ośrodkach posiadających odpowiednie możliwości i umiejętności oraz stosujących immunoterapię (postępowanie – w części sytuacji – alternatywne).	Nie widzę problemów.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nieprawidłowości mogą wystąpić w przypadku kontraktowania świadczeń w ośrodkach, które nie zapewniają kompleksowości postępowania.	Kryteria włączenia ściśle określają kwalifikacje do Programu Lekowego co uniemożliwia ewentualne nadużycia.
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie istnieją (populacja dobrze zdefiniowana – przede wszystkim – na podstawie biomarkera).	Ponieważ oceniana technologia daje lepszą skuteczność i tolerancję to większa grupa chorych może być kwalifikowana do procedury.
Czy istnieją subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.	Nie widzę.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2019.39) obecnie w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje:

- Niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab – w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów; w ramach programu lekowego B.59 - „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”;
- Wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem - w ramach programu lekowego B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43);
- Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w ramach programu lekowego B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.

Dodatkowo, zgodnie z zapisami programów lekowych B.48 i B.72 pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem przed 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię tymi substancjami aż do zakończenia leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że wg danych NFZ populacja pacjentów stosujących monoterapię inhibitorami BRAF maleje z roku na rok.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów poszczególnych leków przedstawia tabela poniżej. Z opinii ekspertów wynika, że chemioterapia stosowana jest u niewielkiego odsetka (5%) pacjentów w III linii leczenia, dlatego nie przedstawiono informacji na temat chemioterapii refundowanej w czerniaku.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1144.0, Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny	0,00
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny	0,00
1124.0, Ipilimumab							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	14462,94	15186,09	15186,09	bezpłatny	0,00
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	57851,76	60744,35	60744,35	bezpłatny	0,00
1143.0, Pembrolizumab							
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml.	05901549325126	16094,79	16899,53	16899,53	bezpłatny	0,00
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05901549325003	8047,39	8449,76	8449,76	bezpłatny	0,00
1158.0, Kobimetynib							
Cotellic, tabl. powl., 20 mg	63 szt.	05902768001136	21985,63	23084,91	23084,91	bezpłatny	0,00
1108.0, Wemurafenib							
Zelboraf, tabl. powl., 240 mg	56 tabl. powl.	05909990935581	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny	0,00
1157.0, Trametynib							
Mekinist, tabl. powl., 0,5 mg	30 tabl. (but.)	05909991141813	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny	0,00
Mekinist, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (but.)	05909991141851	24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny	0,00
1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib							
Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	120 kaps.	05909991078591	20006,77	21007,11	21007,11	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps.	05909991078584	4668,25	4901,66	4901,66	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	120 kaps.	05909991078645	30010,15	31510,66	31510,66	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	28 kaps	05909991078607	7002,37	7352,49	7352,49	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał terapie skojarzone innymi niż wnioskowane inhibitorami BRAF i MEK: dabrafenibem z trametynibem oraz wemurafenibem z kobimetynibem. Poniżej przedstawiono 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
Terapie skojarzone: dabrafenib+tramety nib, wemurafenib+kobimety n b	Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że postępowanie wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z obecnością mutacji genu BRAF należy rozpocząć od leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami. Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest finansowane ze środków publicznych leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych wemurafenib + kobimety nib oraz dabrafenib + tramety nib. Kryteria włączenia chorych do tych programów lekowych są zbliżone do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego z zastosowaniem enkorafen bu i binimetynibu.	Zarówno przegląd odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że wybór komparatorów jest zasadny.

Komentarz Agencji:

Zarówno przegląd odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że wybór komparatorów jest zasadny.

Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia i obecność mutacji BRAF) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab. W opinii ekspertów ok. 40-45% pacjentów z czerniakiem BRAF+ rozpoczyna leczenie od tych leków, jednak ze względu na inny mechanizm działania, terapia EncoBini nie będzie przejmowała udziałów immunoterapeutyków, dlatego też nie będą one stanowiły komparatorów dla wnioskowanej technologii.

U niewielkiego odsetka pacjentów z czerniakiem złośliwym stosowana jest również chemioterapia. Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej jej skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona, a aktualnie stosowanym leczeniem z wyboru jest terapia skojarzona inhibitorami BRAF + MEK. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii będą terapie DB+TM oraz VM+COB.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib, terapia skojarzona dalej nazywana EncoBini) w leczeniu skojarzonym u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, w związku z oceną zasadności ich finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu BRAF V600	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Interwencja	EncoBini stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL	Interwencja inna niż wymieniona lub stosowana niezgodnie z ChPL	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitor BRAF + inhibitor MEK (VM + COB; DB + TM) stosowane w dawkowaniu zalecanym w ChPL Inhibitor BRAF w monoterapii (DB, VM) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL 	Komparator inny niż wymienione lub komparator stosowany niezgodnie z zaleceniami ChPL	<p>Właściwymi komparatorami dla terapii EncoBini są terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK, tj. VM + COM, DB + TM.</p> <p>Aktualnie monoterapia nie stanowi praktyki klinicznej, zatem inhibitor BRAF w monoterapii może stanowić jedynie komparator dodatkowy, wykorzystywany wyłącznie na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Najlepsza odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> – CR – PR – StD ORR: CR + PR DC: CR + PR + StD TTR DOR Zużycie zasobów (hospitalizacje) Zużycie leków Ocena jakości życia pacjentów z czerniakiem (dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu BRAF V600) oraz czas do pogorszenia jakości życia Ocena bezpieczeństwa: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych, 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe niezgodne z założonymi Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki 	Zdaniem analityków Agencji punkty końcowe zostały wybrane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	a także ocena dermatologiczna i okulistyczna		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> EncoBini: badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną) opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki W przypadku komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim: badania RCT, porównujące dany komparator z inną interwencją, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim 	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków	Brak uwag
	Przeglądy systematyczne opisujące ocenianą interwencję	Opracowania wtórne, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania) lub nie przedstawiające wyników dla ocenianej interwencji	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim Brak ograniczeń czasowych dla przeglądu 	Publikacje w innych językach niż w kryteriach włączenia	Brak uwag

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – wemurafenib; COM – kobimetynib; PFS – czas do progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; StD – stabilizacja choroby; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; DC – kontrola choroby; TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; RCT – badanie kliniczne z randomizacją.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech bazach informacji medycznych: MEDLINE przez PubMed, Embase przez Elsevier oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano 26 listopada 2018 r.

W celu wyszukania opracowań wtórnych, wnioskodawca nie przygotował osobnej strategii wyszukiwania. Raporty HTA i przeglądy systematyczne były wyszukiwane w Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), bazie Embase oraz MEDLINE via Pubmed. Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Health Institute – *clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych: ESMO Congress (2018, 2017, 2016, 2014), European Cancer Congress (2017, 2015, 2013), ASCO Annual Meeting (2018, 2017, 2016, 2015, 2014, 2013), Society Melanoma Research Congress (2018, 2017, 2016, 2015, 2014) i World Cancer Congress (2018).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia odpowiednimi operatorami logicznymi.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnych enkorafenib i binimetynib oraz czerniaka. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 3 kwietnia 2019, a selekcja abstraktów została dokonana przez dwóch analityków Agencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję (enkorafenib z binimetynibem) z głównymi komparatorami uwzględnionymi w raporcie (leczenie skojarzone: wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib), wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, uwzględniając badania dotyczące komparatorów dodatkowych (wemurafenib i dabrafenib w monoterapii) oraz dakarbazyny w celu stworzenia zamkniętej sieci. Obliczenia zostały wykonane metodą metaanalizy sieciowej, dzięki czemu możliwe było porównanie różnych interwencji w ramach jednego modelu.

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca wyłonił 21 publikacji oraz 11 doniesień konferencyjnych przedstawiających dodatkowe bądź uaktualnione dane do 7 odnalezionych badań pierwotnych. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego przyjęte kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Badanie dotyczące enkorafenibu i binimetynibu:

- enkorafenib + binimetynib vs wemurafenib¹: badanie COLUMBUS (Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Dummer 2016, Gogas 2017, Arance 2017, Gogas 2018);

2. Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego

- wemurafenib + kobimetynib vs wemurafenib: badanie CoBRIM (Ascierto 2016, Dreno 2017, Dreno 2018, Larkin 2014);
- dabrafenib + trametynib vs wemurafenib: badanie COMBI-v (Grob 2015, Grob 2016, Robert 2015, Robert 2016, Robert 2016a, Robert 2016b);
- dabrafenib + trametynib vs dabrafenib: badanie BRF113220 part C (Flaherty 2012, Latimer 2015b, Long 2016, Long 2018) oraz badanie COMBI-d (Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015);
- wemurafenib vs dakarbazyna: badanie BRIM-3 (Chapman 2011, Chapman 2017, McArthur 2014);
- dabrafenib vs dakarbazyna: badanie BREAK-3 (Hauschlid 2012, Hauschild 2013, Hauschild 2014, Latimer 2015a).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania COLUMBUS oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib w porównaniu do wemurafenibu stosowanego w monoterapii. Dodatkowo scharakteryzowano badania COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM i BRF113220 part C, w których oceniano główne komparatory wskazane przez wnioskodawcę, tj. terapie skojarzone: wemurafenib z kobimetynibem i dabrafenib z trametynibem. Charakterystykę pozostałych badań można znaleźć w rozdziale 14.7 AKL wnioskodawcy oraz w uzupełnieniu do raportu HTA przesłanego przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

¹ Badanie COLUMBUS opisuje także porównanie enkorafenib + binimetyn b vs enkorafenib w monoterapii, jednak to ramię nie zostało uwzględnione w AKL wnioskodawcy i AWA.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<u>Badanie oceniające skuteczność interwencji</u>			
COLUMBUS (Dummer 2018, Dummer 2018a, Dummer 2018b, Dummer 2016, Arance 2017, Gogas 2018, Gogas 2017, IQVIA 2018; NCT01909453; EudraCT: 2013-001176-38) <u>Źródło finansowania:</u> Array BioPharma	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (162 ośrodki) dwuczęściowe; trójramienne w pierwszej części i dwuramienne w drugiej* randomizowane brak zaślepienia (open-label) <u>Testowana hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> grupa EncoBini: enkorafenib 450 mg p.o. 1x dz. + binimety nib 45 mg p.o. 2x dz. grupa VM: wemurafenib 960 mg p.o. 2x dz. <u>Okres obserwacji:</u> 16,6 miesięcy (mediana dla populacji ogólnej)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry lub czerniaka o nieznanym punkcie wyjścia z potwierdzeniem histologicznym w stadium IIIB, IIIC lub IV wg AJCC obecna mutacja BRAF V600E i/lub BRAF V600K w tkance nowotworowej przed randomizacją stan sprawności 0-1 pkt wg ECOG prawidłowa czynność szpiku kostnego, serca i pozostałych narządów prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych ≥ 1 zmiana mierzalna za pomocą metod radiologicznych lub fotograficznych brak wcześniejszego leczenia, progresja w trakcie lub po pierwszej linii immunoterapii z powodu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> nieleczone zmiany w OUN czerniak błony naczyniowej lub śluzowej serododatni wynik na obecność HIV i/lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego w historii choroby upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego zamknięcie żyły siatkówki, ośrodkowa retinopatia surowicza; choroba zwyrodnieniowa siatkówki zespół Gilberta poprzednie leczenie inhibitorami BRAF lub MEK, poprzednie leczenie chemioterapią systemową, intensywna radioterapia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> grupa EncoBini: 192 grupa VM: 191 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> PFS <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR (CR + PR) DC (CR + PR + StD) QOL
<u>Badania oceniające skuteczność komparatorów</u>			
CoBRIM (Ascierto 2016, Dreno 2017, Dreno 2018, Larkin 2014; NCT01689519; EudraCT: 2012-003008-11) <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (135 ośrodków) dwuramienne randomizowane podwójnie zaślepienie <u>Testowana hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> grupa VM + COB: wemurafenib 960 mg p.o. 2x dz. + kobimety nib 60 mg p.o. 1x dz. grupa VM: wemurafenib 960 mg p.o. 2x dz. + placebo <u>Okres obserwacji:</u> 18,5 miesiąca (mediana)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z potwierdzeniem histologicznym w stadium IIIC lub IV wg AJCC obecna mutacja BRAF V600 w tkance nowotworowej stan sprawności 0-1 pkt wg ECOG prawidłowa czynność narządów i parametry krwi przewidywana długość życia nie mniejsza niż 12 tygodni <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> aktywne przerzuty nie będące czerniakiem niekontrolowana jaskra i patologiczne zmiany oka zwiększające ryzyko zamknięcia żyły siatkówki i zwyrodnienia plamki żółtej duża operacja chirurgiczna, poważny uraz lub paliatywna radioterapia mniej niż 14 dni przed pierwszą dawką w badaniu 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> PFS <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR (CR + PR) DOR QOL

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> poprzednie leczenie inhibitorami RAF lub MEK <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa VM + COB: 247 grupa VM: 248 	
<p>COMBI-d (Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015; NCT01584648; EudraCT: 2011-006088-23)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieośrodkowe (113 ośrodków) dwuramienne randomizowane podwójnie zaślepienie <p><u>Testowana hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DB + TM: dabrafenib 150 mg p.o. 2x dz. + trametynib 2 mg p.o. 1x dz. Grupa DB: dabrafenib 150 mg p.o. 2x dz. + placebo <p><u>Okres obserwacji:</u> od 16 miesięcy (mediana dla grupy DB) do 20 miesięcy (mediana dla grupy DB + TM)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z potwierdzeniem histologicznym w stadium IIIC lub IV wg AJCC obecna mutacja BRAF V600E i/lub BRAF V600K w tkance nowotworowej stan sprawności 0-1 pkt wg ECOG prawidłowa czynność narządów i parametry krwi ≥ 1 zmiana mierzalna za pomocą metod radiologicznych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czerniak błony naczyniowej lub śluzowej przerzuty do mózgu, o ile nie były leczone chirurgicznie lub z zastosowaniem radiochirurgii stereotaktycznej ze stabilizacją trwającą co najmniej 12 tyg. zamknięcie żyły siatkówki, ośrodkowa retinopatia surowicza poprzednie leczenie inhibitorami BRAF lub MEK, poprzednie leczenie układowe miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa DB + TM: 211 grupa DB: 211 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR (CR + PR) DOR QOL
<p>COMBI-v (Grob 2015, Grob 2016, Robert 2015, Robert 2016, Robert 2016a, Robert 2016b; NCT01597908; EudraCT: 2011-006088-23)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieośrodkowe (193 ośrodki) dwuramienne randomizowane brak zaślepienia (open-label) <p><u>Testowana hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DB + TM: dabrafenib 150 mg p.o. 2x dz. + trametynib 2 mg p.o. 1x dz. Grupa VM: wemurafenib 960 mg p.o. 2x dz. <p><u>Okres obserwacji:</u> 23 miesiące dla najpóźniejszego odcięcia danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat rozpoznanie czerniaka skóry z potwierdzeniem histologicznym w stadium IIIC lub IV obecna mutacja BRAF V600E i/lub BRAF V600K w tkance nowotworowej stan sprawności 0-1 pkt wg ECOG prawidłowa czynność narządów <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia inhibitorami BRAF i MEK wcześniejsza terapia układowa jako leczenie zmian zaawansowanych lub przerzutowych zamknięcie żyły siatkówki, ośrodkowa retinopatia surowicza zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe przerzuty do mózgu, o ile nie były leczone chirurgicznie lub z zastosowaniem radiochirurgii stereotaktycznej ze stabilizacją trwającą co najmniej 12 tyg. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa DB + TM: 352 grupa VM: 352 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS ORR (CR + PR) DOR QOL

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BRF11322 part C <i>(Flaherty 2012, Latimer 2015b, Long 2016, Long 2018; NCT01072175)</i> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	<u>Część C:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badanie II fazy • wieloośrodkowe (16 ośrodków) • trójramienne ** • randomizowane • brak zaślepienia (<i>open-label</i>) <u>Testowana hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa DB + TM: dabrafenib 150 mg p.o. 2x dz. + trametynib 2 mg p.o. 1x dz. • Grupa DB: dabrafenib 150 mg p.o. 2x dz. <u>Okres obserwacji:</u> 66,5 miesiąca dla najpóźniejszego odcięcia danych	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat • rozpoznanie przerzutowego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 • obecna mutacja BRAF w tkance nowotworowej • stan sprawności 0-2 pkt wg ECOG • prawidłowa czynność narządów <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia inh bitorami BRAF i MEK • zamknięcie żyły siatkówki, ośrodkowa retinopatia surowicza • zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe • nieleczone lub postępujące przerzuty do mózgu <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> • grupa DB + TM: 54 • grupa DB: 54 	<u>Pierwszorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • DOR • ORR (CR + PR) <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> – OS

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – wemurafenib; COM – kobimetynib; PFS – czas do progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; StD – stabilizacja choroby; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; DC – kontrola choroby; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; QOL – jakość życia; AJCC – American Joint Committee on Cancer; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

* Badanie składało się z dwóch części. W pierwszej porównywano trzy ramiona: EncoBini 450 + 45 mg, enkorafenib 300 mg w monoterapii i wemurafenib 960 mg w monoterapii. Druga, dwuramienna porównywała interwencję EncoBini 300 + 45 mg z enkorafenibem 400 mg w monoterapii. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupy leczone EncoBini 450 + 45 mg i wemurafenibem 960 mg w monoterapii. Pozostałe grupy nie dostarczały wyników na temat ocenianej interwencji, komparatorów lub nie były zgodne z treścią wnioskowanego programu.

** Opisująca część C badania składała się z trzech ramion: DB + TM w dawce 150 + 2 mg, DB + TM 150 + 1 mg oraz DB 150 mg w monoterapii. Do niniejszej analizy włączono dwa ramiona, tj. DB + TM 150 + 2 mg i DB 150 mg w monoterapii. Grupę DB + TM 150 + 1 mg uznano za nieistotną dla przedmiotowej sprawy, ponieważ dawkowanie jest niezgodne z zarejestrowanym.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniższy opis dotyczy badań COLUMBUS, COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM i BRF113220 part C, w których oceniano interwencję EncoBini i główne komparatory. Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy w skali Jadada oraz przedstawił ocenę ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. W przypadku procedury randomizacji, niekompletności wyników i ich selektywnej prezentacji oraz innych czynników mogących stanowić źródło błędu wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu jako niskie dla wszystkich badań włączonych do analizy. Wnioskodawca wskazał na niejednoznaczne ryzyko błędu związanego z utajeniem randomizacji dla badania BRF113220 part C z uwagi na brak opisu przeprowadzonej randomizacji. Zdaniem analityków Agencji taka ocena wydaje się zasadna.

Ryzyko błędu związane z zaślepieniem pacjentów i personelu medycznego zostało określone przez wnioskodawcę jako niejednoznaczne dla badań COLUMBUS, COMBI-v oraz BRF113220 part C z powodu braku zaślepienia zarówno pacjentów, jak i personelu w każdym z badań. Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na subiektywny charakter punktów końcowych takich jak jakość życia czy bezpieczeństwo, ocenianych na podstawie wywiadu bądź bezpośrednio przez pacjentów, którzy byli świadomi, do której grupy terapeutycznej należą. Te punkty końcowe są szczególnie wyeksponowane na ryzyko związane z jawnością przydziału do grup terapeutycznych i nie można wykluczyć potencjalnego wpływu tej jawności na wynik. W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji ryzyko wystąpienia błędu spowodowanego brakiem zaślepienia pacjentów i badaczy w badaniach COLUMBUS, COMBI-v oraz BRF113220 part C powinno być określone jako wysokie.

Wnioskodawca wskazał niejednoznaczne ryzyko także w obszarze zaślepienia oceny wyników w badaniach COLUMBUS, COMBI-v i BRF113220 part C. Również w tym wypadku analitycy Agencji wskazują na wysokie ryzyko wystąpienia błędu z uwagi na subiektywny charakter założonych punktów końcowych, dla których

niezaślepienie pacjentów można traktować jako tożsame z niezaślepieniem oceny wyników. Ponadto nie można wykluczyć wpływu wiedzy o przyjmowanej terapii na pozostałe punkty końcowe, mimo oceny dokonywanej przez centralną komisję.

Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki, dla których ocena analityków Agencji różniła się od oceny wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niekompletność wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
COLUMBUS	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
COMBI-v	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
COMBI-d	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CoBRIM	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
BRF113220 part C	niskie	niejasne	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 12 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie COLUMBUS przeprowadzono bez zaślepienia (open-label), co zwiększa ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oraz oceny subiektywnych punktów końcowych, jednak zaznaczyć trzeba, że główna analiza dotycząca oceny guza wykonana była przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC, ang. blinded independent central review committee).*
- *Część wyników badania COLUMBUS została opisana na podstawie nieopublikowanych danych, dostarczonych przez Wnioskodawcę, ale były to dane wykorzystane celem potwierdzenia głównych wyników – dodatkowe analizy OS i PFS, wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie aktywności LDH.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ocena punktów końcowych dokonywana przez pacjentów lub na podstawie wywiadu (ocena jakości życia i bezpieczeństwa) jest obciążona szczególnie wysokim ryzykiem błędu w przypadku badań z jawnym przydziałem pacjentów do grup terapeutycznych, tj. COLUMBUS, COMBI-v, BRF113220 part C. Ponadto wpływ jawności przydziału do grup terapeutycznych może mieć również trudny do oszacowania wpływ na wyniki punktów końcowych ocenianych centralnie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Obecność niewielkiej liczby badań [...] lub badań oceniających stosunkowo niską liczebność populacji [...] mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników.*

Komentarz analityków Agencji:

1. Do oceny większości punktów końcowych związanych z jakością życia włączono tylko dwa badania *open-label* (COLUMBUS i COMBI-v), co stanowi poważne ograniczenie analizy.
 2. Badanie BRF113220 part C składało się z ramion liczących po 54 uczestników, podczas gdy pozostałe badania włączone do porównania składały się z ramion liczących od 192 do 352 uczestników. Należy traktować to jako źródło heterogeniczności danych i czynnik niekorzystnie wpływający na jakość wyników.
- *Wyniki porównania pośredniego powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu niższej wiarygodności takiego podejścia analitycznego. Włączone badania różniły się długością okresu obserwacji (w zależności od przyjętego punktu odcięcia danych), ale mediany okresu ekspozycji na daną interwencję była porównywalne w poszczególnych próbach. Ponadto w większości prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie zastosowano zaślepienia (COLUMBUS, COMBI-v, BRF113220 part C, BREAK -3 i BRIM-3), co stanowi ograniczenie w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych [...].*

- Nie dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim dostępne były dane z wszystkich uwzględnionych w tym porównaniu badań.
- Nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem z komparatorami głównymi w postaci skojarzenia wemurafenibu i kobimetynibu lub dabrafenibu i trametynibu, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego.
- Ponieważ w większości badań przewidziano możliwość cross-over, więc w porównaniu pośrednim [...] konieczne było przeprowadzenie analizy wrażliwości wyników OS z dopasowaniem uwzględniającym zmianę terapii w grupach kontrolnych – wykonano ją za pomocą korekty metodą RPSFTM, którą zastosowano w badaniach COLUMBUS, BRF113220 part C, BRIM-3 oraz BREAK-3.
- W ocenie OS dla badań BRIM-3 oraz BRF113220 part C oraz w ocenie PFS dla prób BRIM-3 oraz BREAK-3 nie zostały spełnione założenia proporcjonalności hazardów dla obliczenia HR, co spowodowało konieczność dodatkowej analizy wrażliwości w postaci ograniczonej sieci porównania, w której nie uwzględniono tych badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Metaanaliza sieciowa objęła równocześnie badania zaślepienie i *open-label*. Synteza wyników dokonana na podstawie badań o różnej metodycy może być obciążona trudnym do oszacowania błędem.
- Czas obserwacji w badaniach włączonych do sieci porównań był bardzo zróżnicowany i wynosił od 4,9 miesiące dla badania BREAK-3 do 36,8 miesiące w badaniu COLUMBUS. Stanowi to źródło heterogeniczności danych i może rzutować na ostateczny wynik metaanalizy.
- Badania włączone do sieci porównań zawierały niejednorodnie określone pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Punkt końcowy PFS został uznany za pierwszorzędowy w badaniach COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-d oraz BRF113220 part C, a za drugorzędowy w badaniu COMBI-v. Z kolei parametr OS został określony jako pierwszorzędowy w badaniu COMBI-v, a w badaniach COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-d i BRF113220 part C jako drugorzędowy.
- Wnioskodawca określił ryzyko popełnienia błędu związanego z zaślepieniem oceny wyników badania BRIM-3 jako wysokie ze względu na lokalną ocenę wszystkich punktów końcowych w badaniu. Mimo że badanie odnosiło się do porównania wemurafenibu i dakarbazyny, jego wyniki zostały włączone do sieci porównań, co może wpłynąć na zwiększenie niepewności wyniku całej metaanalizy.
- Do porównania włączono badania, w których uczestniczyli pacjenci po wcześniejszej immunoterapii. Wymagany czas od zakończenia terapii do momentu wejścia do badania był różny i zawierał się w przedziale od 4 do 8 tygodni.
- Większość punktów końcowych dotyczących jakości życia oceniano w oparciu o dwa badania *open-label* (COLUMBUS i COMBI-v), co pozwoliło na wyciągnięcie wniosków jedynie odnośnie porównania interwencji EncoBini vs DB + TM. W celu uzyskania informacji na temat porównania EncoBini vs VM + COB przeprowadzono rozszerzone analizy, uwzględniające dodatkowo badania podwójnie zaślepienie. Zdaniem analityków Agencji uwzględnienie w sieci porównań badań zaślepionych i *open-label* w kontekście punktów końcowych bazujących wyłącznie na ocenie pacjentów może skutkować zniekształceniem wyników.
- Wnioskodawca ocenił heterogeniczność badań włączonych do analizy przy pomocy testu Q Cochrane'a i statystyki I, natomiast nie przedstawił uzyskanych wyników i nie przeprowadził dyskusji heterogeniczności metodycznej, klinicznej i statystycznej.
- Dane o przepływie pacjentów między grupami w badaniach (*cross-over*) uzyskano dla różnych okresów odcięcia, ponadto różniły się one poziomem szczegółowości. Może to rzutować na wiarygodność wyników, stanowiąc źródło heterogeniczności danych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące porównania ocenianej interwencji (enkorafenib + binimetynib) z głównymi komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę (terapię skojarzone: wemurafenib + kobimetynib, dabrafenib + trametynib). Dla każdego punktu końcowego wnioskodawca przeprowadził obliczenia w oparciu o dwa modele statystyczne: model efektów stałych lub model efektów zmiennych. Głównym kryterium doboru modelu była wartość parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), wskazująca na dopasowanie modelu do analizowanych danych. W niniejszej analizie dla każdego z punktów końcowych przedstawiono wyniki pochodzące z lepiej dopasowanego modelu. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Przeżycie całkowite

W tabeli podsumowano wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim dla przeżycia całkowitego, uwzględniając dodatkowo wyniki dla podgrup chorych o podwyższonej i prawidłowej wyjściowej aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Porównanie pośrednie w populacjach ogólnych obejmuje wszystkie 7 badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Analizę w podgrupach wykonano na podstawie 5 badań: COLUMBUS, COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM i BRIM-3. Dodatkowe analizy wrażliwości przeprowadzone przez wnioskodawcę uwzględniają m.in. ograniczoną sieć porównań (wykluczono badania BRIM-3 i BRF113220 part C z uwagi na niespełnienie założenia proporcjonalności hazardu) i dopasowanie modelu w celu uniknięcia błędu związanego z przejściem pacjentów między grupami terapeutycznymi (*cross-over*). Dopasowanie przeprowadzono przy użyciu metody RPSFTM (ang. *rank preserving structural failure time model*), która jest standardowym narzędziem pozwalającym na skorygowanie wyników analizy przeżycia w badaniach z przejściem między grupami. Korektę wprowadzono w badaniach COLUMBUS, BRF113220 part C, BRIM-3 i BREAK-3. W przypadku pozostałych badań włączonych w sieć wykorzystano dane z analizy podstawowej. We wszystkich wariantach analizy OS za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych.

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy populacją badaną a komparatorami. Kierunek zmian wskazuje, że ryzyko zgonu było mniejsze w grupie leczonej EncoBini w populacji ogólnej i w podgrupie bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH w porównaniu z komparatorami, natomiast wyższe w podgrupie z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH.

Dodatkowo przeprowadzone przez wnioskodawcę analizy wrażliwości potwierdziły brak istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu w grupie EncoBini względem głównych komparatorów.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego – ocena przeżycia całkowitego

Punkt końcowy	Wariant analizy	HR (95% CrI)	
		EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
OS	populacja ogólna	0,89 (0,65; 1,23)	0,87 (0,61; 1,24)
	podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH	0,84 (0,55; 1,28)	0,86 (0,52; 1,45)
	podgrupa z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH	1,20 (0,73; 1,99)	1,23 (0,73; 2,08)
OS (analizy wrażliwości)	ograniczona sieć porównań	0,90 (0,65; 1,24)	0,87 (0,61; 1,25)
	dopasowanie z uwagi na <i>cross-over</i>	0,83 (0,57; 1,21)	0,81 (0,54; 1,21)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b; LDH – enzym dehydrogenaza mleczanowa; OS – przeżycie całkowite; HR – iloraz hazardów; CrI – przedział wiarygodności.

W poniższej tabeli przedstawiono mediany dla przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych EncoBini, DB + TM i VM + COB. Wyniki dotyczą populacji ogólnej i podgrup wyróżnionych z uwagi na aktywność LDH. Mediana w grupie EncoBini osiągnęła najwyższą wartość w porównaniu z komparatorami w populacji ogólnej. W podgrupie z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH mediana EncoBini była zbliżona do DB + TM, natomiast była niższa niż dla terapii VM + COB. U pacjentów bez podwyższonego stężenia LDH mediany nie osiągnięto w żadnej z grup.

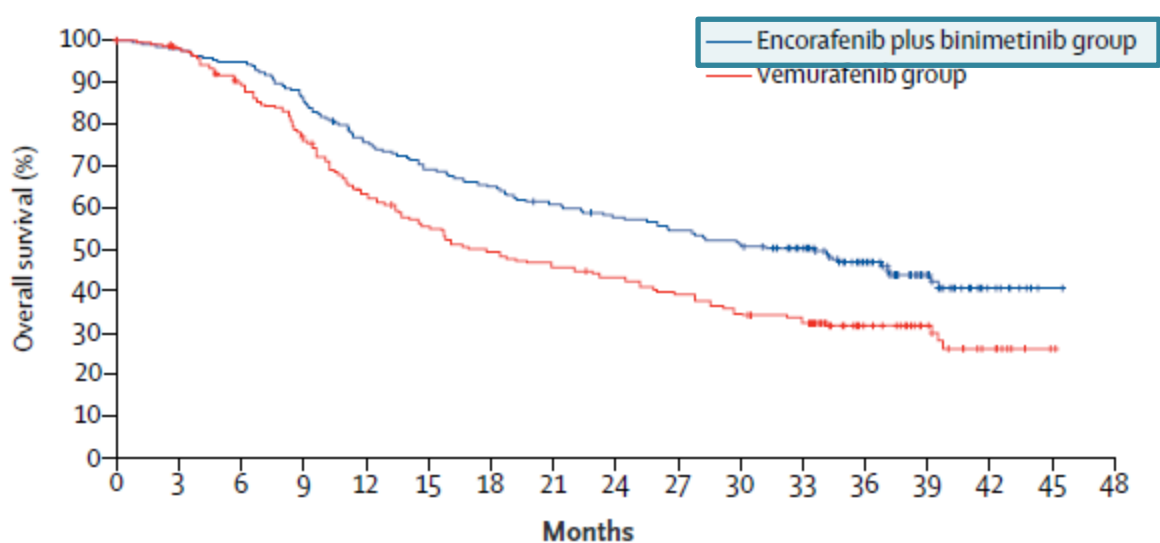
Tabela 17. Przeżycie całkowite – mediany

Punkt końcowy	Wariant analizy	mediana [mies.] (95% CI)		
		EncoBini	DB + TM	VM + COB
OS	populacja ogólna	33,6 (24,4; 39,2)	26,1 (22,6; 35,1)	22,3 (20,3; NE)
	podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH	nie osiągnięto	nie osiągnięto	nie osiągnięto
	podgrupa z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH	11,4 (9,0; 17,4)	10,8 (8,9; 14,4)	14,8 (11,3; 18,6)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametinib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b; LDH – enzym dehydrogenaza mleczanowa; OS – przeżycie całkowite; CI – przedział ufności, NE – brak możliwości oceny.

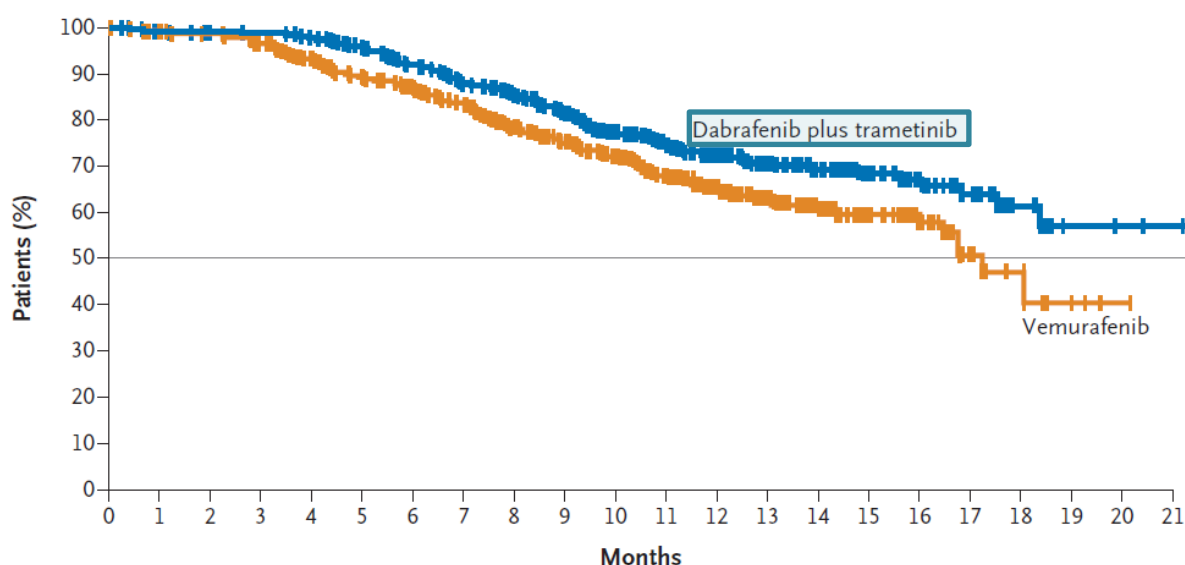
Na Rysunkach 1–3 przedstawiono przeżycie całkowite pacjentów leczonych EncoBini i terapiami skojarzonymi DB+ TM i VM + COB. Ramionabrane pod uwagę w AWA zostały wyróżnione.

Rysunek 1. Przeżycie całkowite pacjentów z grupy EncoBini w badaniu COLUMBUS

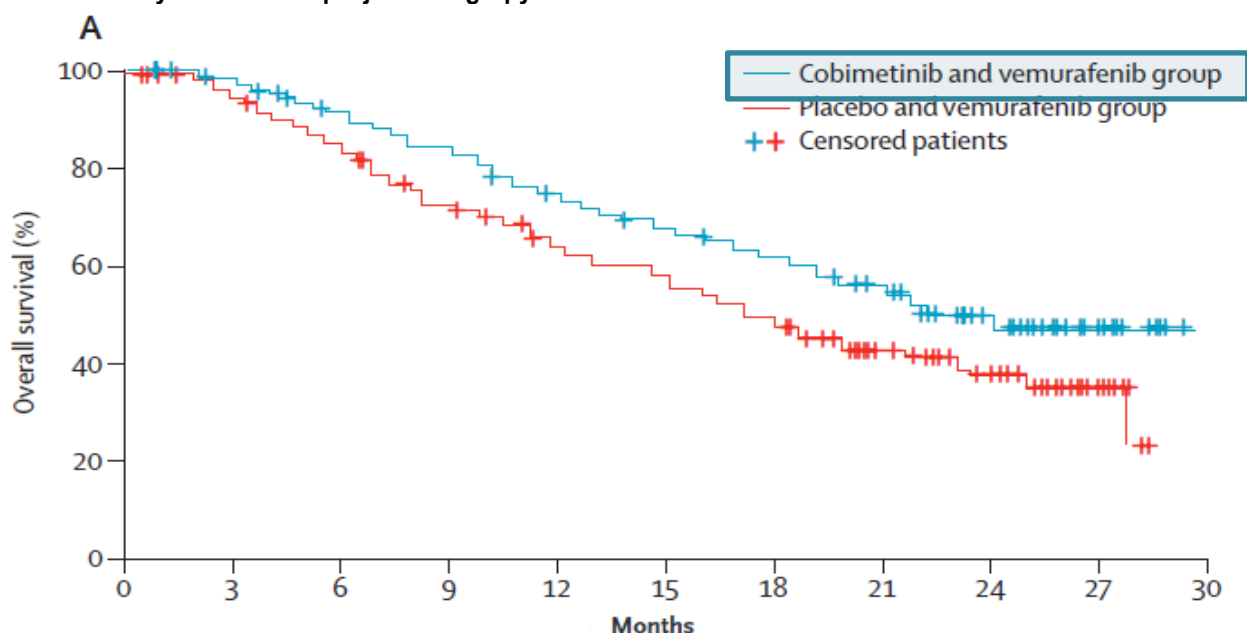


Rysunek 2. Przeżycie całkowite pacjentów z grupy DB + TM w badaniu COMBI-v

Overall Survival



Rysunek 3. Przeżycie całkowite pacjentów z grupy VM + COB w badaniu CoBRIM



Jakość życia

W porównaniu pośrednim oceniano jakość życia pacjentów przy pomocy kwestionariusza FACT-M, EQ-5D, EORTC QLQ-C30 oraz czas do pogorszenia jakości życia. Poniżej przedstawiono wyniki oceny przeprowadzonej w 32. tygodniu terapii oraz w chwili progresji choroby dla każdej z trzech zastosowanych skal. Wyniki dla skali FACT-M i EQ-5D pochodzą z porównania niezaślepiionych badań COLUMBUS i COMBI-v, dostarczając informacji wyłącznie na temat interwencji EncoBini i DB + TM. Dla skali EORTC QLQ-C30 w ramach dodatkowej analizy do porównania włączono podwójnie zaślepione badania COMBI-d i CoBRIM, co pozwoliło wyciągnąć wnioski na temat ocenianej interwencji w zestawieniu z dwoma głównymi komparatorami.

Ocena jakości życia według skali FACT-M

Skala FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) zawiera pozycje ogólnego kwestionariusza FACT dotyczące chorób nowotworowych i podskalę dedykowaną dla pacjentów cierpiących na czerniaka. W skład części ogólnej wchodzi elementy oceniające aspekty fizyczne, emocjonalne i funkcjonalne. W podskali dostosowanej do pacjentów z czerniakiem ocenia się trzy obszary jakości życia: samopoczucie fizyczne, emocjonalne i dobrobyt społeczny. Tak skonstruowany kwestionariusz zawiera 51 pytań ocenianych od 0 do 4 punktów, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Istotna klinicznie różnica wynosi minimalnie 4 punkty dla całego zestawu pytań.

Wszystkie poniższe wartości średnich różnic między interwencjami zostały uzyskane w oparciu o model efektów stałych. Wyniki wskazywały na niższą ocenę jakości życia w grupie EncoBini w porównaniu do grupy DM + TM, przy czym żaden wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic w wynikach skali FACT-M

Punkt końcowy	Czas oceny	MD (95% CrI)	
		EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-M	w 32. tygodniu leczenia	-0,42 (-2,71; 1,88)	b.d.
	w chwili progresji choroby	-0,63 (-3,14; 1,89)	b.d.

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – vemurafenib; COB – kobimetynib; MD – średnia różnica; CrI – przedział wiarygodności; b.d. – brak danych

Ocena jakości życia według skali EQ-5D

EQ-5D (EuroQoL-5-Dimension) to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części

kwestionariusza EQ-5D to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

Poniższe wartości średnich różnic między interwencjami zostały uzyskane w oparciu o model efektów stałych. Wyniki wskazywały liczbowo na niższą ocenę jakości życia w grupie EncoBini w porównaniu do grupy DM + TM, aczkolwiek nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic w wynikach części opisowej skali EQ-5D

Punkt końcowy	Czas oceny	MD (95% CrI)	
		EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D (część opisowa)	w 32. tygodniu leczenia	-0,04 (-0,10; 0,02)	b.d.
	w chwili progresji choroby	-0,04 (-0,11; 0,03)	b.d.

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – wemurafenib; COB – kobimetynib; MD – średnia różnica; CrI – przedział wiarygodności; b.d. – brak danych

Ocena jakości życia według skali QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire, wersja 3.0) służy do oceny jakości życia wynikającej ze stanu zdrowia. Zawiera 15 domen określających m.in. sprawność psychoruchową, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne, objawy związane z chorobą i ocenę ogólnego zdrowia. Każdy z punktów jest oceniany przez badanych w opisowej skali, a następnie przeliczany na indywidualną punktację w zakresie od 0 do 100. Lepsza jakość życia jest wskazywana przez wyższy wynik w skali funkcjonalnej i niższy w skali oceny objawów, zatem zmiana ze znakiem dodatnim wskazuje na poprawę stanu pacjenta w skali funkcjonowania i pogorszenie w skali oceny objawów. Minimalna istotna klinicznie różnica w skali QLQ-C30 jest różna dla poszczególnych domen i zawiera się w przedziale od 1,5 do 18,9.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości średnich zmian w wyniku kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie zdrowia ogólnego, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i socjalnego. Dla obszarów: fizycznego, emocjonalnego i socjalnego uwzględniono podgrupy z uwagi na aktywność LDH w chwili progresji choroby. Podstawowa analiza została oparta na badaniach COLUMBUS i COMBI-v, a rozszerzona sieć porównań uwzględniała dodatkowo badania COMBI-d i CoBRIM. W każdym z tych przypadków kierunek wnioskowania dodatkowej analizy był zgodny z analizą podstawową, a wartości liczbowe różniły się nieznacznie. Wyniki dla porównania EncoBini vs VM + COB pochodzą z rozszerzonej analizy. Wszystkie wyniki zostały uzyskane w oparciu o model efektów stałych.

Analiza wyników w skali QLQ-C30 nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, a przewaga którejkolwiek interwencji była niejednoznaczna.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego – ocena średnich różnic w wynikach skali QLQ-C30

Oceniany obszar jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30	Czas oceny	Podgrupa	MD (95% CrI)	
			EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
zdrowie ogólne	w 32. tygodniu leczenia*	populacja ogólna	-0,53 (-6,81; 5,73)	5,49 (-2,55; 13,53)
	w chwili progresji choroby	populacja ogólna	1,63 (-5,50; 8,80)	b.d.
funkcjonowanie fizyczne	w 32. tygodniu leczenia*	populacja ogólna	-0,95 (-6,43; 4,51)	0,24 (-6,36; 6,84)
	w chwili progresji choroby	populacja ogólna	-2,76 (-8,77; 3,27)	b.d.
		populacja ogólna	2,14 (-5,62; 9,94)	b.d.
		populacja ogólna	-10,07 (-20,32; 0,25)	b.d.
funkcjonowanie emocjonalne	w 32. tygodniu leczenia*	populacja ogólna	-1,36 (-7,46; 4,73)	-0,74 (-8,24; 6,75)
	w chwili progresji choroby	populacja ogólna	-3,23 (-10,02; 3,56)	b.d.
		populacja ogólna	-2,87 (-11,21; 5,51)	b.d.
		populacja ogólna	1,13 (-10,60; 12,93)	b.d.

Oceniany obszar jakości	Czas oceny	Podgrupa	MD (95% CrI)	
funkcjonowanie socjalne	w 32. tygodniu leczenia*	populacja ogólna	-4,38 (-11,99; 3,20)	4,39 (-5,17; 13,94)
	w chwili progresji choroby	populacja ogólna	-3,61 (-12,15; 4,95)	b.d.
		prawidłowe stężenie LDH	-7,45 (-17,91; 3,05)	b.d.
		podwyższone stężenie LDH	-1,03 (-15,85; 13,80)	b.d.

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametytib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b; LDH – enzym dehydrogenaza mleczanowa; MD – średnia różnica; CrI – przedział wiarygodności; b.d. – brak danych

* – wyniki pochodzą z rozszerzonej sieci porównań uwzględniającej badania COLUMBUS, COMBI-v, COMBI-d i CoBRIM

Przeżycie wolne od progresji choroby

W ramach metaanalizy sieciowej porównano długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie otrzymującej leczenie EncoBini i grupach leczonych przy pomocy DB + TM i VM + COB. Do porównania włączono wszystkie siedem badań ujętych w AKL wnioskodawcy: COLUMBUS, COMBI-v, COMBI-d, CoBRIM, BRF113220 part C, BREAK-3 i BRIM-3. W tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, uwzględniając dodatkowo wyniki uzyskane w podgrupach chorych o podwyższonej i prawidłowej aktywności LDH. Do analizy w podgrupach włączono wszystkie badania z wyjątkiem BREAK-3, które nie różnicowało podgrup pod względem aktywności LDH. Podobnie jak dla przeżycia całkowitego, wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę wrażliwości uwzględniającą ograniczoną sieć porównań (badania BRIM-3 i BREAK-3 zostały wykluczone w tym wariancie ze względu na niespełnione założenie o proporcjonalności hazardów). We wszystkich wariantach analizy PFS za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych.

W celu zweryfikowania poprawności obliczeń i konstrukcji sieci porównań, analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia oparte na metodzie porównań pośrednich Buchera. W większości przypadków otrzymane wyniki były całkowicie zgodne z wynikami wnioskodawcy, a przedziały ufności pokrywały się. Rozbieżność wyników powstała jedynie dla porównania EncoBini vs DB + TM w podgrupie z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH. Wynik analityków Agencji nie wpłynął na kierunek wnioskowania, natomiast stracił istotność statystyczną.

Uzyskane wyniki porównania pośredniego w każdym przeprowadzonym wariancie analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby względem DB + TM i VM + COB. Kierunek zmian wskazuje na korzyść EncoBini względem komparatorów.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego – ocena przeżycia wolnego od progresji choroby

Punkt końcowy	Wariant analizy	HR (95% CrI)	
		EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
PFS	populacja ogólna	0,77 (0,56; 1,04)	0,81 (0,58; 1,13)
	podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH	0,75 (0,51; 1,10)	0,71 (0,46; 1,11)
	podgrupa z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH	0,89 (0,53; 1,48)*	1,09 (0,64; 1,85)
PFS (analizy wrażliwości)	ograniczona sieć porównań	0,77 (0,56; 1,05)	0,81 (0,58; 1,14)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametytib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b; LDH – enzym dehydrogenaza mleczanowa; PFS – przeżycie bez progresji choroby; HR – iloraz hazardów; CrI – przedział wiarygodności.

* Wartości obliczone przez AOTMiT różne od wyników wnioskodawcy [EncoBini vs DB + TM, HR = 0,43 (0,26; 0,73)].

W poniższej tabeli przedstawiono mediany dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych EncoBini, DB + TM i VM + COB. Wyniki dotyczą populacji ogólnej i podgrup wyróżnionych z uwagi na aktywność LDH. Mediana w grupie EncoBini osiągnęła najwyższą wartość w porównaniu z komparatorami w populacji ogólnej i podgrupie bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH. W podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH mediana EncoBini była porównywalna do DB + TM i niższa względem VM + COB.

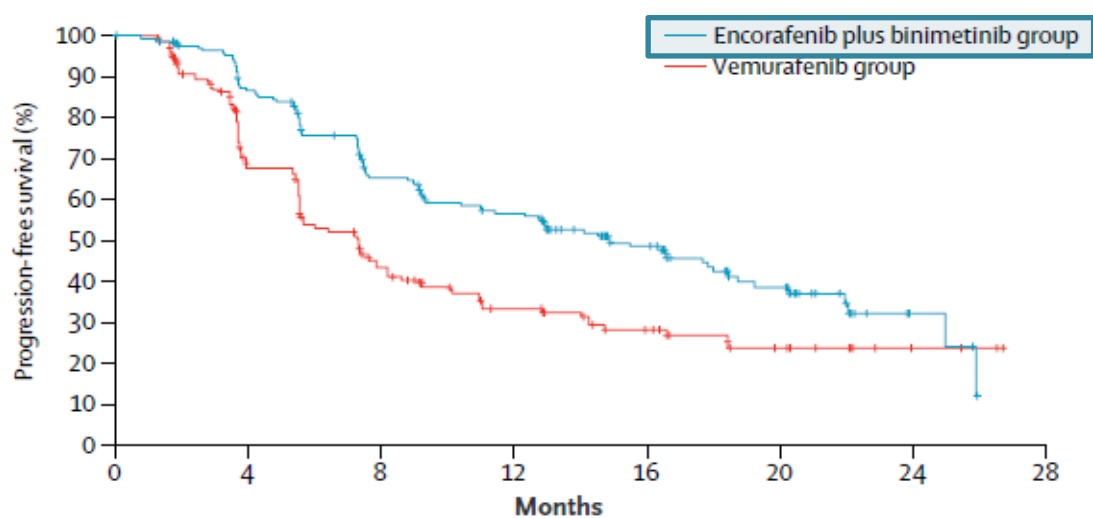
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby – mediany

Punkt końcowy	Wariant analizy	mediana [mies.] (95% CI)		
		EncoBini	DB + TM	VM + COB
PFS	populacja ogólna	14,9 (11,0; 18,5)	12,1 (9,7; 14,7)	12,3 (9,5; 13,4)
	podgrupa bez podwyższonej wyjściowo aktywności LDH	19,2 (16,6; NE)	17,5 (14,9; 21,2)	13,4 (12,0; 16,5)
	podgrupa z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH	5,6 (4,8; 7,3)	5,5 (5,3; 7,3)	8,2 (7,3; 10,6)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametinib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b; LDH – enzym dehydrogenaza mleczanowa; PFS – przeżycie bez progresji choroby; CI – przedział ufności, NE – brak możliwości oceny.

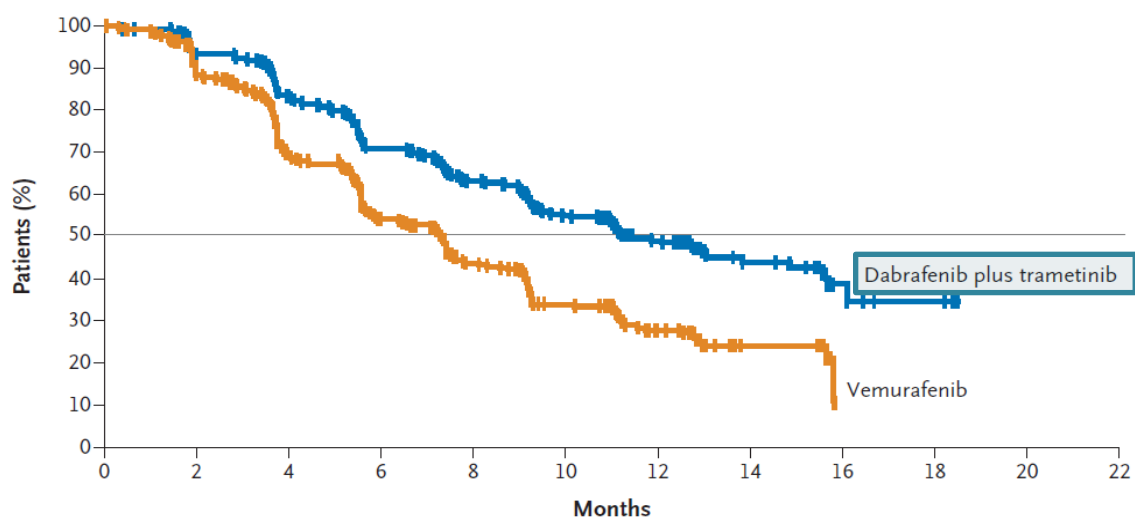
Rysunki 4–6 przedstawiają przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych EncoBini i terapiami skojarzonymi DB+ TM i VM + COB. Ramionabrane pod uwagę w AWA zostały wyróżnione.

Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z grupy EncoBini w badaniu COLUMBUS

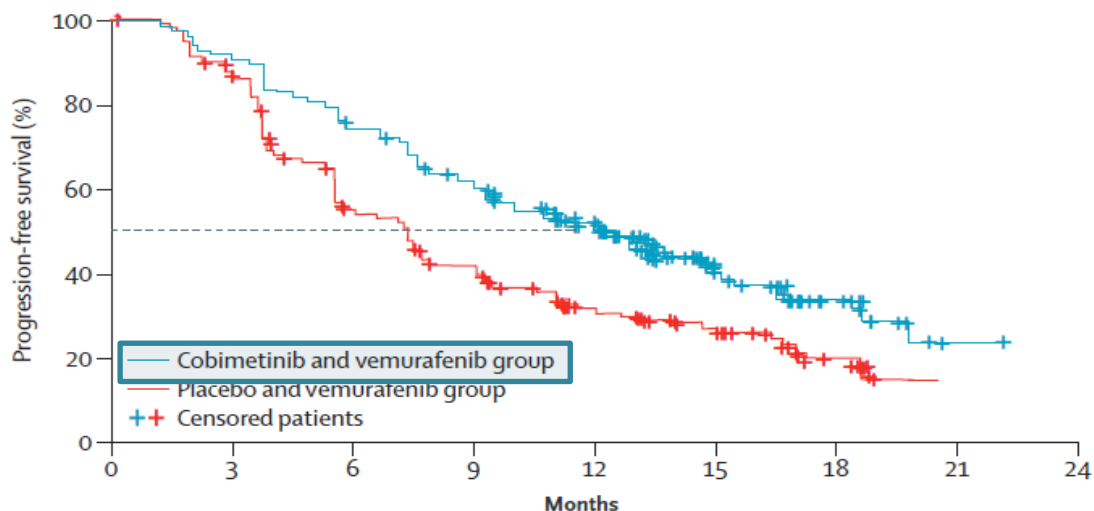


Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z grupy DB + TM w badaniu COMBI-v

Progression-free Survival



Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z grupy VM + COB w badaniu CoBRIM



Odpowiedź na leczenie

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzono ocenę całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, ocenę stabilizacji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako suma odpowiedzi całkowitej i częściowej. Do oceny całkowitej, częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie włączono wszystkie siedem analizowanych badań. Ocena stabilizacji choroby opierała się na sześciu badaniach (po wyłączeniu BRIM-3). Wyniki zostały przedstawione w postaci ilorazu szans uzyskania każdego z omawianych stanów w grupie EncoBini i w grupach głównych komparatorów. Do obliczenia wyników porównania pośredniego wykorzystano model efektów stałych.

Zastosowanie terapii EncoBini nie zwiększa istotnie szansy pacjentów na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby w porównaniu do DB + TM. Wynik wykazujący korzyść EncoBini w częściowej odpowiedzi zyskał istotność statystyczną jako jedyny w poniższej tabeli. W zestawieniu z VM + COB, EncoBini nie zwiększa istotnie szansy pacjentów na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie. W tabeli zamieszczono dodatkowo informację o liczbie i odsetku pacjentów, którzy uzyskali wskazany punkt końcowy w grupach otrzymującej terapię EncoBini, DB + TM i VM + COB.

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	EncoBini n/N (%)	DB + TM* n/N (%)	VM + COB n/N (%)	OR (95% CrI)	
				EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
ORR	122/192 (63,5%)	144/211 (68,3%) 41/54 (75,9%) 236/352 (67,1%)	172/247 (69,6%)	1,56 (0,94; 2,59)	1,10 (0,64; 1,92)
CR	22/192 (11,5%)	38/211 (18,0%) 9/54 (16,7%) 68/352 (19,3%)	39/247 (15,8%)	0,80 (0,36; 1,77)	0,88 (0,37; 2,11)
PR	100/192 (52,1%)	106/211 (50,2%) 32/54 (59,3%) 168/352 (47,7%)	133/247 (53,9%)	1,72 (1,03; 2,86)	1,27 (0,73; 2,21)
StD	45/192 (23,4%)	51/211 (24,2%) 13/54 (24,1%) 83/352 (23,6%)	44/247 (17,8%)	0,75 (0,43; 1,31)	1,41 (0,77; 2,60)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – vemurafenib; COB – kobimetyn b; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; StD – choroba stabilna; OR – iloraz szans; CrI – przedział wiarygodności.

* Wyniki cząstkowe dla DB + TM pochodzą z trzech publikacji. W tabeli przedstawiono je kolejno, od góry: COMBI-d, BRF113220 part C, COMBI-v.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

Dane na temat zgonów dotyczące ocenianej interwencji i jej komparatorów zostały uzyskane z badań: COLUMBUS, CoBRIM i COMBI-v. W pozostałych badaniach opisanych w AWA nie podano liczby zgonów. W badaniu COLUMBUS spośród 192 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia EncoBini odnotowano 23 zgony, z czego 1 zakwalifikowano jako zgon potencjalnie związany z otrzymywanym leczeniem. Rozważany przypadek dotyczył pacjenta, który przerwał udział w badaniu 9. dnia, a 15 dni później popełnił samobójstwo. W badaniu CoBRIM zanotowano 34 zgony (6 związanych z zastosowaną interwencją) na 247 osób zakwalifikowanych do leczenia VM + COB. Natomiast w badaniu COMBI-v zarejestrowano 100 zgonów, przy czym żaden nie został zakwalifikowany jako zgon w wyniku wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu brało udział 352 pacjentów.

Tabela 24. Podsumowanie występowania zgonów

Punkt końcowy		n/N (%)		
		EncoBini	DB + TM	VM + COB
zgony	łączna liczba zgonów	23/192 (12,0%)	100/352 (28,4%)	34/247 (13,8%)
	liczba zgonów w wyniku działań niepożądanych leku	1/192 (0,5%)	0/352 (0,0%)	6/247 (2,4%)
	mediana czasu obserwacji	13 mies.*	10 mies.	9 ms.

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetyn b; DB – dabrafenib; TM – trametynib; VM – wemurafenib; COB – kobimetyn b.

* Mediana czasu leczenia wynosiła 51,2 tygodnia (Dummer 2018a), dane zbierano przez 30 dni po zakończeniu leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do analizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych włączono wszystkie 7 badań wyłonionych w ramach przeglądu systematycznego. W poniższej tabeli przedstawiono iloraz szans na wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie EncoBini w porównaniu do grup DB + TM i VM + COB. Dodatkowo przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów stosujących każdą z trzech interwencji (EncoBini, DB + TM, VM + COB), u których wystąpiło ciężkie zdarzenia niepożądane. Wyniki porównania pośredniego otrzymano na podstawie modelu efektów zmiennych.

Otrzymane wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią EncoBini, a komparatorami w zakresie szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25. Wyniki porównania pośredniego – ciężkie zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	EncoBini n/N (%)	DB + TM* n/N (%)	VM + COB n/N (%)	OR (95% CrI)	
				EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego	66/192 (34,4%)	95/209 (45,5%) 39/55 (70,9%) 131/350 (37,4%)	92/247 (37,3%)	0,83 (0,04; 18,07)	0,58 (0,02; 16,14)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametyn b; VM – wemurafenib; COB – kobimetynib; n – liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy; N – liczba pacjentów poddanych leczeniu EncoBini; OR – iloraz szans; CrI – przedział wiarygodności.

* Wyniki cząstkowe dla DM + TM pochodzą z trzech publikacji. W tabeli przedstawiono je kolejno, od góry: COMBI-d, BRF113220 part C, COMBI-v.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Poniższa tabela zawiera podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej i liczbę oraz odsetek pacjentów z ramienia EncoBini, DM + TM i VM + COB, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do tego porównania włączono wszystkie 7 badań. Wartości zostały uzyskane przy użyciu modelu efektów stałych. W porównaniu z dwoma głównymi komparatorami, zastosowanie EncoBini skutkowało mniejszą szansą na wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, przy czym jedynie wynik dla porównania z VM + COB przekroczył próg istotności statystycznej.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Punkt końcowy	EncoBini n/N (%)	DB + TM* n/N (%)	VM + COB n/N (%)	OR (95% CrI)	
				EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB
Wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia	24/192 (12,5%)	24/209 (11,5%) 8/55 (14,6%) 57/350 (16,3%)	35/247 (14,2%)	0,69 (0,34; 1,38)	0,32 (0,13; 0,73)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametyn b; VM – wemurafenib; COB – kobimetynib; n – liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy; N – liczba pacjentów poddanych leczeniu EncoBini; OR – iloraz szans; CrI – przedział wiarygodności.

* Wyniki cząstkowe dla DM + TM pochodzą z trzech publikacji. W tabeli przedstawiono je kolejno, od góry: COMBI-d, BRF113220 part C, COMBI-v.

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

Poniżej przedstawiono wyniki porównania terapii EncoBini ze skojarzeniami DB + TM i VM + COB dotyczącego częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC (powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, ang. *Common Terminology Criteria*). W tabeli uwzględniono ogólną częstość występowania AEs i częstość występowania bólu stawów i zwiększonej aktywności GGT (gamma-glutamylotransferazy) jako AEs 3. i 4. stopnia. Dodatkowo przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów stosujących każdą z trzech interwencji (EncoBini, DB + TM, VM + COB), u których wystąpiło zdarzenie niepożądane 3.- 4. stopnia.

Do porównania ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia włączono następujące badania: COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-v, COMBI-d, BRF113220 part C oraz BRIM-3. Wyniki metaanalizy zostały uzyskane w oparciu o model efektów zmiennych i wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą EncoBini a komparatorami.

Do analizy częstości występowania bólu stawów jako AEs 3. i 4. stopnia włączono badania: COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-v, COMBI-d, BREAK-3 i BRIM-3. Do obliczeń posłużył model efektów stałych, który wykazał brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą EncoBini a komparatorami.

Analiza częstości występowania podwyższonej aktywności GGT jako AEs 3. i 4. stopnia obejmowała badania: COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-v, COMBI-d, BRF113220 part C, BRIM-3. Do uzyskania wyników porównania wykorzystano model efektów stałych. Wykazano, że leczenie EncoBini skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem szansy na wystąpienie podwyższonej aktywności GGT w charakterze zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia w porównaniu z DB i TM. Różnica dla porównania EncoBini z VM + COB nie zyskała istotności statystycznej.

Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

Punkt końcowy	EncoBini n/N (%)	DB + TM* n/N (%)	VM + COB n/N (%)	OR (95% CrI)		
				EncoBini vs DB + TM	EncoBini vs VM + COB	
Wystąpienie zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia	ogółem	111/192 (57,8%)	100/209 (47,9%) 37/55 (67,3%) 204/350 (58,3%)	186/247 (75,30%)	1,07 (0,04; 29,78)	0,41 (0,01; 12,52)
	ból stawów	1/192 (0,5%)	2/209 (1,0%) 3/350 (0,9%)	6/247 (2,4%)	0,21 (0,01; 2,32)	0,10 (0,00; 1,08)
	zwiększona aktywność GGT	18/192 (9,4%)	3/209 (1,4%) 3/55 (5,5%) 15/350 (4,3%)	36/247 (14,6%)	3,78 (1,15; 13,17)	2,16 (0,73; 6,90)

Skróty: EncoBini – enkorafenib + binimetynib; DB – dabrafenib; TM – trametyn b; VM – wemurafenib; COB – kobimetynib; n – liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy; N – liczba pacjentów poddanych leczeniu EncoBini; GGT – gamma-glutamylotransferaza; OR – iloraz szans; CrI – przedział wiarygodności.

* Wyniki cząstkowe dla DM + TM pochodzą z trzech publikacji. W tabeli przedstawiono je kolejno, od góry: COMBI-d, BRF113220 part C, COMBI-v.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

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

Informacje na podstawie ChPL Braftovi oraz ChPL Mektovi:

Najczęstszymi (>25%) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w zalecanych dawkach były: uczucie zmęczenia, nudności, biegunka, wymioty, odwarstwienie siatkówki, ból w jamie brzusznej, bóle stawowe, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi i bóle mięśniowe.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem enkorafenibu:

- Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu potwierdzono jedynie u pacjentów z obecnością mutacji BRAFV600E i V600K w guzie. Nie należy stosować enkorafenibu u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego.
- Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów.
- Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego enkorafenibem i binimetynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAFV600, u których choroba dała przerzuty do mózgu.
- Enkorafenib może powodować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego. U pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano również przypadki odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki. Stan pacjentów należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia.
- Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych – skórnych i o lokalizacji innej niż skóra – obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas stosowania enkorafenibu. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Zaleca się wykonywanie badań dermatologicznych co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia skojarzonego. Należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej, badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Ze względu na to, że enkorafenib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona. Wobec braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania enkorafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgodnie z ChPL nie zaleca się stosowania leku Braftovi w okresie ciąży. Może mieć on szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub powodować wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Braftovi i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Preparaty antykoncepcyjne zawierające hormony mogą nie działać zgodnie z oczekiwaniami podczas przyjmowania leku Braftovi. Nie zaleca się stosowania leku Braftovi w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek Braftovi przenika do mleka matki.

Brak jest danych dotyczących stosowania binimetynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia binimetynibem i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy

binimetynib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia.

URPL

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

EMA

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronach internetowych FDA.

WHO

Braftovi

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Braftovi (enkorafenib) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 28. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Braftovi wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	123
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	100
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	55
Choroby oczu	49
Badania	49
Zaburzenia układu nerwowego	44
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	38
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	35
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	23
Zakażenia i zarażenia	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	22
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	17
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	16
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	12
Zaburzenia naczyń	11
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Kwestie związane z produktem	3
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 18.05.2019

Mektovi

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Mektovi (binimetynib) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 29. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Mektovi wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	119
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	90
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	50
Badania	46
Choroby oczu	45
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36
Zaburzenia układu nerwowego	31
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	23
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22
Zakażenia i zarażenia	17
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	17
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	13
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12
Zaburzenia naczyń	10
Zaburzenia serca	6
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Kwestie związane z produktem	1

- Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 18.05.2019

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem (EncoBini) z terapią wemurafenibem i kobimetynibem (VM + COB) oraz dabrafenibem i trametynibem (DB + TM) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRF V600. Z uwagi na brak randomizowanych badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z głównymi komparatorami, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej. Terapie skojarzone VM + COB i DB + TM są obecnie finansowane w ramach programów lekowych (B.48: „Leczenie czerniaka skóry [ICD-10 C43]” i B.72: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem [ICD-10 C43]”), w związku z czym analitycy Agencji nie mają wątpliwości co do zasadności wyboru ich jako głównych komparatorów. Zastrzeżenia analityków Agencji budzi natomiast wybór wemurafenibu i dabrafenibu stosowanych w monoterapii jako komparatorów dodatkowych. Aktualnie inhibitory BRAF w monoterapii nie są elementem praktyki klinicznej, zatem należy je traktować wyłącznie pomocniczo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Do sieci porównań wnioskodawcy zostały włączone m.in. badania: COLUMBUS, COMBI-v i CoBRIM. Każde z nich porównywało skuteczność terapii skojarzonej iBRAF + iMEK z wemurafenibem w monoterapii, co stanowi

dogodny punkt wyjściowy do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera. Analitycy Agencji dokonali obliczeń dla wszystkich punktów końcowych z wykorzystaniem tej metody, wykorzystując dane z ww. wymienionych badań. Spośród 22 punktów końcowych branych pod uwagę, w 18 wyniki okazały się całkowicie zgodne z wynikami metaanalizy sieciowej. W pozostałych przypadkach różnice były niewielkie i nie wpłynęły na kierunek wnioskowania. Tylko w zakresie jednego punktu końcowego (PFS, podgrupa z podwyższonym poziomem LDH) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania EncoBini vs DB+TM za pomocą metody Buchera, podczas gdy odnotowano istotne statystycznie różnice za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym, wątpliwość budzi przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, podczas gdy wyniki porównania pośredniego były możliwe do uzyskania za pomocą mniej skomplikowanej metody analitycznej.

Analiza skuteczności nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu i czasu do progresji choroby przy zastosowaniu skojarzenia EncoBini w porównaniu do DB + TM i VM + COB, choć mediany dla OS i PFS w populacji ogólnej są wyższe w przypadku EncoBini niż dla komparatorów. Należy jednak mieć na uwadze, że mediany te pochodzą z różnych badań, przez co wyniki te należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo warto zauważyć, że kontrola pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych jest większa niż w rzeczywistości, zatem pozwala na wcześniejsze wykrycie progresji choroby i wcześniejsze rozpoczęcie leczenia. W konsekwencji może to prowadzić do zawyżenia wyników OS względem przeżycia pacjentów stosujących leczenie w warunkach rzeczywistych, poza badaniem klinicznym. Analiza nie wykazała również istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupą EncoBini a komparatorami.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie EncoBini ogólny odsetek zgonów był mniejszy niż w grupach DB + TM i VM + COB. Odsetek zgonów zaistniałych w następstwie działań niepożądanych EncoBini był mniejszy niż dla VM + COB i porównywalny do DB + TM. Wyniki dotyczące zgonów pochodzą z 3 różnych badań, co należy mieć na uwadze przy interpretacji powyższych wyników.

W rekomendacji NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) opublikowanej w lutym 2019 r. wskazano, że wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność terapii EncoBini z terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem, chociaż należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie charakteryzuje się niższą wiarygodnością niż bezpośrednie. NICE powołuje się również na opinię ekspertów klinicznych, zdaniem których EncoBini może charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż terapia skojarzona DB + TM z uwagi na mniejszą częstość występowania gorączki prowadzącej do hospitalizacji lub przerwania leczenia. Z badań włączonych do analizy wynika, że odsetek występowania gorączki jako zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia wynosił 0,5% dla EncoBini (COLUMBUS), od 4,3% do 7,3% dla DB + TM² i 1,2% dla VM + COB (CoBRIM).

Analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ogólnej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia. EncoBini w porównaniu z VM + COB prowadzi rzadziej do zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia. Jednocześnie stosowanie skojarzenia EncoBini wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem szansy na wystąpienie zwiększonej aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) jako zdarzenia niepożądanego w stopniu 3. lub 4. w porównaniu do DB + TM.

Jako ogólne ograniczenia dla przedłożonej AKL należy wskazać brak badań pozwalających przeprowadzić bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, niewielką liczbę badań włączonych do analizy i ich heterogeniczność (m.in. pod względem wielkości populacji, przyjętej metodyki, czasu obserwacji) oraz brak danych dla każdego punktu końcowego ze wszystkich badań. W świetle powyższych ograniczeń zasadne wydaje się zastosowanie metody porównań Buchera, która w analizowanym przypadku dodatkowo eliminuje konieczność jednoczesnego włączania do sieci porównań badań o wyraźnie odmiennej metodyce.

Na stronie clinicaltrials.gov nie odnaleziono informacji na temat rozpoczętych badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo terapii EncoBini ze skojarzonymi terapiami DB + TM lub VM + COB. Odnaleziono jedno trwające badanie fazy Ib dotyczące stosowania enkorafenibu z binimetynibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka u pacjentów w wieku 12–17 lat. Koniec badania przewidywany jest w czerwcu 2023 roku.

² Wyniki uzyskano z trzech badań: COMBI-v, BRF113220 part C, COMBI-d i wynosiły odpowiednio: 4,3%, 7,3%, 7,2%.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Braftovi w skojarzeniu z produktem leczniczym Mektovi (bimety nib + enkorafenib – terapia EncoBini) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- analiza minimalizacji kosztów (CMA) wykonana jako analiza dodatkowa przeprowadzona z uwagi na analizę NICE, w której eksperci komisji ERG (ang. Evidence Review Group) uznali, że z powodu niewykazania istotności statystycznej wyników porównania pośredniego niewskazane jest uwzględnienie w modelu różnic w zakresie skuteczności i użyteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Ze względu na niewykazanie w ramach analizy klinicznej różnic w skuteczności klinicznej terapii EncoBini w porównaniu z komparatorami, również w opinii Agencji, CMA powinna stanowić podstawową technikę analityczną. W związku z powyższym jedynie analiza CMA została opisana w niniejszym rozdziale.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z dwiema opcjami leczenia skojarzonego:

- wemurafenib + kobimety nib (produkty Zelboraf + Cotellic dostępne w ramach programu lekowego B.48),
- dabrafenib + tramety nib (Tafinlar + Mekinist dostępne w ramach programu lekowego B.72)

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia czerniaka uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano również roczny horyzont czasowy.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu o strukturze przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model) zaimplementowanego w skoroszycie MS Excel.

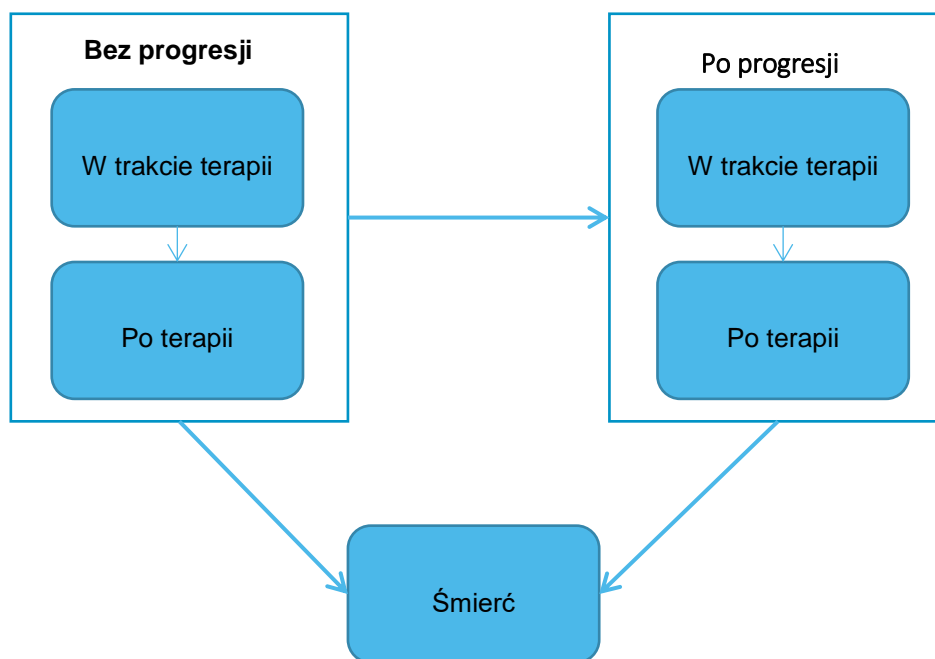
W modelu zastosowano cykle miesięczne i uwzględniono trzy główne stany zdrowia:

- stan bez progresji,
- stan po progresji choroby,
- zgon.

W pierwszych dwóch stanach rozróżniono ponadto dwa podstany w zależności od otrzymywanego przez pacjenta leczenia: w trakcie terapii i po terapii.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.

Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: CMA wnioskodawcy, str. 14]



Przejścia pomiędzy stanami zachodzą zgodnie z podziałami wyznaczonymi przez krzywe przeżycia: krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression-free survival), krzywą przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz krzywą czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation). W CMA założono brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy interwencją i porównywanymi komparatorami.

Dokładny opis modelu znajduje się w rozdz. 2.3 CMA wnioskodawcy na str. 13-15.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania COLUMBUS. Wiek pacjentów na początku modelu wynosił 53 lata.

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla schematu EncoBini zaczerpnięto z wyników randomizowanego badania III fazy COLUMBUS. Krzywe PFS oraz TTD wyznaczono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania COLUMBUS, które ekstrapolowano z użyciem krzywych parametrycznych na dalszy okres trwania modelu. Wyboru najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej dokonano na podstawie kryteriów Akaike i Bayesa. W CMA przyjęto te same krzywe dla wszystkich uwzględnionych interwencji.

W przypadku przeżycia całkowitego model podzielono na 3 etapy. W pierwszym etapie (do 44. miesiąca) zastosowano krzywe Kaplana-Meiera z badania COLUMBUS. Do oszacowania OS w okresie od zakończenia pierwszego etapu do 20. roku w modelu wykorzystano dane z rejestru American Joint Committee on Cancer (AJCC). W celu uwzględnienia postępu w leczeniu czerniaka, do krzywej z rejestru AJCC zastosowano hazard względny zgonu z badania CheckMate 066 porównującego stosowanie niwolumabu z dakarbazyną u pacjentów z nieleczonym wcześniej czerniakiem (Robert 2015). Od 20. roku w modelu użyto śmiertelności z populacji ogólnej, powiększonej o współczynnik śmiertelności związany z występowaniem czerniaka.

W modelu założono, że po zakończeniu aktywnego leczenia pacjenci otrzymają kolejną linię leczenia.

Dokładny opis parametrów klinicznych zaimplementowanych w modelu znajduje się w rozdz. 2.8 CMA na str. 16-20.

Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z wyników analizy klinicznej, przy czym uwzględniono jedynie działania niepożądane z badania COLUMBUS o stopniu natężenia 3 oraz 4, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednym z ramion badania. Ostatecznie do analizy włączono następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie, bóle stawów, zwiększony poziom kreatyniny we krwi, zwiększony poziom enzymu gamma glutamylotransferazy i zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej. W

CMA założono brak różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu pomiędzy interwencją a komparatorami.

Śmiertelność

W modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2018).

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki (w tym koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego), podanie leków, leczenie zdarzeń niepożądanych, diagnostyka i monitorowanie terapii, leczenie wspomagające, progresja choroby oraz opieka terminalna.

Koszty jednostkowe leków

Ceny leków Braftovi i Mektovi uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego. Z uwagi na proponowane warunki refundacji założono, że wnioskowane leki będą dostępne dla pacjentów bezpłatnie.

Tabela 30. Cena leków Braftovi i Mektovi – źródło AE wnioskodawcy

Nazwa produktu leczniczego	Opakowanie	RSS	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit finansowania [zł]
Enkorafenib						
Braftovi, kapsułki	28 kaps. a 50 mg	bez RSS				
		z RSS				
Braftovi, kapsułki	42 kaps. a 75 mg	bez RSS				
		z RSS				
Binimetynib						
Maktovi, tabletki	84 tab. a 15 mg	bez RSS				
		z RSS				

Koszty komparatorów w wariantcie podstawowym analizy oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres grudzień 2018 r. (zastosowano ceny ważone za miligram substancji, za wagi przyjmując łączne ilości zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji czynnych).

Tabela 31. Dane sprzedażowe i koszty komparatorów w przeliczeniu na miligram substancji – źródło AE wnioskodawcy

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba zrefundowanych opakowań	Ilość zrefundowanej substancji [mg]	Wartość refundacji NFZ [zł]	Koszt za miligram substancji [zł]	Średni ważony koszt za miligram [zł]
Dabrafen b						
Tafinlar, kaps. twarde	120 kaps. a 50 mg	4	24 000	66 770,40	2,78	2,78
Tafinlar, kaps. twarde	28 kaps. a 50 mg	38	52 600	146 343,72	2,78	
Tafinlar, kaps. twarde	120 kaps. a 75 mg	146	1 312 426	3 651 410,72	2,78	
Tafinlar, kaps. twarde	28 kaps. a 75 mg	281	590 700	1 643 435,46	2,78	
Trametyln b						
Mekinist, tabl.	30 tabl. a 0,5 mg	60	907	79 196,46	87,32	87,32
Mekinist, tabl.	30 tabl. a 2 mg	204	12 220	1 066 999,08	87,32	
Kobimetyln b						
Cotellic, tabl.	63 tabl. a 20 mg	91	114 780	1 276 454,98	11,12	11,12
Wemurafenib						
Zelbora tabl.	56 tabl. a 240 mg	456	6 131 520	1 640 794,31	0,27	0,27

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie wyznaczono zgodnie z zaleceniami NICE i jest ono zgodne z ChPL dla odpowiednich produktów. Obliczone na tej podstawie koszty leków uwzględnionych w ramieniu interwencji i komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Koszty lekowe porównywanych terapii (analiza podstawowa) – źródło AE wnioskodawcy

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Enkorafenib + binimetynib – wariant z uwzględnieniem RSS					
Enkorafenib					
Binimetynib					
Enkorafenib + binimetynib – wariant bez uwzględnienia RSS					
Enkorafenib					
Binimetynib					
Trametyln b + dabrafenib					
Trametylnib	87,32	2	174,63	4 889,69	5 311,72
Dabrafenib	2,78	300	834,66	23 370,48	25 387,58
Kobimetyln b + wemurafenib					
Kobimetylnib	11,12	60	667,25	14 012,33	15 221,73
Wemurafenib	0,27	1 920	513,79	14 386,18	15 627,84

Łączny koszt EncoBini (interwencji) na jeden miesiąc (cykl modelu) oszacowano na:

- [redacted] w przypadku EncoBini (interwencja),
- 30 699,29 zł w przypadku terapii dabrafenibem i trametylnibem (komparator),
- 30 849,57 zł w przypadku terapii wemurafenibem kobimetylnibem (komparator).

W analizie założono, że po zakończeniu aktywnego leczenia interwencją lub komparatorami pacjenci będą otrzymywać kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego z zastosowaniem immunoterapii (w ramach programu lekowego dla: ipilimumabu, niwolumabu i pembrolizumabu) lub chemioterapię (dakarbazyne). Koszty tych leków w analizie podstawowej oszacowano analogicznie jak koszty komparatorów (na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres grudzień 2018 r.). Średni czas trwania kolejnej linii leczenia oszacowano na 6,46 mies., jako średnią ważoną czasów trwania terapii immuno-onkologicznych i chemioterapii w badaniu. Dane kosztowe oraz rozkład kolejnych linii leczenia przedstawiono w rozdz. 2.9.1.3 (str. 26-28) i 2.9.3 (str. 30-32) CMA wnioskodawcy.

Koszty podania leków

Założono, że leki podawane doustnie będą wydawane pacjentom raz na miesiąc i ich administracja będzie rozliczana w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Koszt ten oszacowano na 108,16 zł. W przypadku leków, które są przyjmowane dożylnie uwzględniono koszt podania. Za koszt podania takiego leku przyjęto koszt świadczenia „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” oszacowany na 486,72 zł.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie zostały uwzględnione następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie, bóle stawów, zwiększony poziom kreatyniny we krwi, zwiększony poziom enzymu gamma glutamylotransferazy i zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej. W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji (oszacowane na podstawie statystyk JGP) oraz koszty świadczeń. Przyjęte koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 2.9.5 CMA wnioskodawcy na str. 32-34.

Koszty diagnostyki i monitorowania

W trakcie leczenia w modelu naliczany jest ryczałt diagnostyczny. Dla komparatorów koszt ryczałtu został oszacowany na podstawie kosztów istniejących świadczeń diagnostycznych w programach lekowych B.48 i B.72 na 479,75 zł miesięcznie w przypadku leczenia dabrafenibem i trametylnibem oraz 361,42 zł miesięcznie w przypadku leczenia wemurafenibem i kobimetylnibem. Dla interwencji przyjęto konserwatywnie, że koszt ryczałtu diagnostycznego będzie równy wyższemu spośród kosztów komparatorów (479,75 zł miesięcznie).

Koszty leczenia wspomagającego

W analizie założono, że wszyscy pacjenci otrzymają leczenie objawowe przed śmiercią jako opiekę paliatywną. Czas trwania opieki paliatywnej przyjęto na 4 mies., a miesięczny koszt opieki paliatywnej oszacowano zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla ipilimumabu (AE Yervoy 2012) i aktualnymi cenami świadczeń na 665,29 zł miesięcznie.

Koszt związany z progresją choroby

W analizie założono, że w momencie pogorszenia się stanu pacjenta przeprowadzane są u niego badania diagnostyczne, których celem jest identyfikacja dalszego postępowania. Wysokość kosztów związanych z potwierdzeniem progresji choroby oszacowano jako najniższy ryczałt diagnostyczny w programach lekowych związanych z leczeniem czerniaka („Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem”) na 1337,00 zł. Koszt ten naliczany jest jednorazowo w cyklu, w którym następuje progresja choroby u pacjenta.

Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej oszacowano zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla ipilimumabu (AE Yervoy 2012) i aktualnymi cenami świadczeń na 6713,81 zł miesięcznie.

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 (AOTMiT 2016).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy CMA przedstawione przez wnioskodawcę. W dokumencie AE wnioskodawcy przedstawiono również wyniki wariantu CUA, jednak z uwagi na brak wykazanych różnic istotnych statystycznie w zakresie analizy klinicznej pomiędzy stosowaniem interwencji a technologiami opcjonalnymi, zrezygnowano z prezentowania wyników tego wariantu analizy.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia czerniaka (oceniany lek, komparatory oraz leki stosowane w dalszych liniach leczenia są dla pacjenta bezpłatne) uznano, że perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej CMA w dożywotnim horyzoncie czasowym**

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
Parametr	interwencja	komparator	interwencja	komparator
EncoBini vs dabrafenib + trametynib				
Koszt leczenia [zł]		928 277 zł		928 277 zł
Koszt inkrementalny [zł]				
EncoBini vs kobimetynib + wemurafenib				
Koszt leczenia [zł]		929 144 zł		929 144 zł
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej EncoBini w dożywotnim horyzoncie czasowym jest

Stosowanie leczenia

EncoBini jest

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto opakowania produktów leczniczych Braftovi i Mektovi, dla których koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatorów jest równy 0,00 zł, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Przyjęto założenie, że stosunek pomiędzy cenami preparatów wchodzących w skład terapii skojarzonej EncoBini pozostanie taki sam jak stosunek wnioskowanych cen efektywnych.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej CMA

Produkt leczniczy	Porównanie	
	EncoBini vs dabrafenib + trametynib	EncoBini vs wemurafenib + kobimetynib
Braftovi 42 kaps. a 75 mg	[redacted]	[redacted]
Braftovi 28 kaps. a 50 mg	[redacted]	[redacted]
Mektovi 84 tabl. a 15 mg	[redacted]	[redacted]

Ceny progowe preparatów wchodzących w skład terapii skojarzonej EncoBini względem terapii dabrafenibem i trametynibem są [redacted] od proponowanych cen efektywnych (wariant z RSS). W porównaniu z terapią wemurafenibem i kobimetynibem ceny preparatów stosowanych w terapii EncoBini są [redacted] od proponowanych cen z RSS.

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii EncoBini nad terapiami opcjonalnymi w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**. Ceny zbytu netto dla proponowanej interwencji zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji zdaniem analityków Agencji stanowią ceny progowe dla porównania z tańszym z dwóch komparatorów (dabrafenib + trametynib).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 4 scenariuszy CMA. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości CMA – koszty inkrementalne

Wariant	Wariant bez RSS [zł]	Wariant z RSS [zł]
EncoBini vs dabrafenib + trametynib		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa kosztów: 0%	[redacted]	[redacted]
Ceny komparatorów wg aktualnego Obwieszczenia MZ	[redacted]	[redacted]
Względna intensywność dawkowania: uwzględniona	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy: 1 rok	[redacted]	[redacted]
EncoBini vs kobimetynib i wemurafenib		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa kosztów: 0%	[redacted]	[redacted]
Ceny komparatorów wg aktualnego Obwieszczenia MZ	[redacted]	[redacted]
Względna intensywność dawkowania: uwzględniona	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy: 1 rok	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 4 scenariuszy CMA. [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Populacja w analizie została zdefiniowana jako „dorośli pacjenci z rozpoznaniem nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600”. Należy podkreślić, że w proponowanym programie lekowym określone są bardziej szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu, tj. [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako technikę analityczną wnioskodawca wybrał CUA, a dodatkowo sporządził CMA. Ze względu na brak udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią i przyjętymi komparatorami (brak różnic istotnych statystycznie) zdaniem analityków Agencji to CMA stanowi właściwą technikę analityczną.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, którą z uwagi na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie leczenia czerniaka (oceniany lek, komparatory oraz leki stosowane w dalszych liniach leczenia są dla pacjenta bezpłatne) należy uznać za tożsamą z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, a w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag odnośnie CUA. W CMA ze względu na wybór techniki analitycznej oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag odnośnie CUA. W CMA ze względu na wybór techniki analitycznej nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz w ramach analizy CUA probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 119-121 analizy ekonomicznej):

- Przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie w formie metaanalizy sieciowej porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii EncoBini z terapiami Dabrafenib + Trametynib oraz Wemurafenib + Kobimetynib nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla czasu przeżycia całkowitego, czasu bez progresji choroby względem obu komparatorów, a także występowania zdarzeń

niepożądanych stopnia 3 lub 4 względem terapii Dabrafenib + Trametyynib. W analizie użyto wartości numerycznych dla hazardów względnych dla tych punktów końcowych, pomimo ich nieistotności statystycznej. Takie podejście jest dużym ograniczeniem niniejszej analizy, aczkolwiek brak wystarczającej mocy statystycznej dowodów naukowych na korzyść EncoBini najprawdopodobniej wynika z (...) wczesnego etapu oceny farmakologicznej obu leków wchodzących w skład terapii. W dyskusji na temat braku wystarczających danych do udowodnienia statystycznej istotności przewagi klinicznej EncoBini nad komparatorami należy wspomnieć o dostępnych dowodach z badań klinicznych. Mediana czasu przeżycia w badaniu COLUMBUS (...) wyniosła 33,6 miesięcy. Dla porównania badanie COMBI-v (...) podaje, że ta sama wartość dla terapii dabrafenib + trametyynib wynosi tylko 26,1 miesięcy, a w badaniu coBRIM (...) wyznaczono, że wynosi ona jeszcze mniej – 22,3 miesiące dla terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem. Te znaczne różnice stanowią ważny argument przemawiający za zasadnością przeprowadzenia porównania w postaci analizy kosztów-użyteczności.

- W modelu założono, że czasy trwania leczenia EncoBini oraz komparatorów będą równe. Założenie to spowodowane jest brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla tego punktu końcowego, ani też jemu podobnych (próbowano rozważyć również medianę czasu ekspozycji na leczenie, ale nie znaleziono wystarczająco danych do konstrukcji połączonej sieci do metaanalizy).
- Model uwzględnia zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion badania COLUMBUS. Założenie to pomija zdarzenia typowe dla terapii porównywanych z EncoBini, jak np. gorączkę, która jest jednym z częstych zdarzeń niepożądanych podczas terapii dabrafenibem i trametyynibem (57% pacjentów w badaniu COMBI-v doświadczyło gorączki, 5% w stopniu nasilenia co najmniej 3) czy światłoczułość lub biegunkę, które doświadczyło odpowiednio 34% oraz 61% (7% oraz 3% w stopniu nasilenia co najmniej 3) pacjentów leczonych kobimetynibem i wemurafenibem w badaniu coBRIM (...). Nieuwzględnienie tych zdarzeń jest założeniem konserwatywnym, które wiąże się z niższym kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych dla komparatorów.

Komentarz analityków Agencji:

W opinii analityków Agencji, z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych dotyczących skuteczności leczenia pomiędzy interwencją badaną a technologiami opcjonalnymi w ramach analizy klinicznej, wybór analizy użyteczności kosztów jako techniki analitycznej nie jest właściwy. Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów jako analizę dodatkową, korzystając z modelu CUA i zrównując parametry dotyczące skuteczności interwencji oraz komparatorów. Zdaniem analityków Agencji to CMA stanowi właściwą technikę analityczną. Zrównanie skuteczności w ramionach interwencji i komparatorów zostało wykonane prawidłowo, jednak należy zaznaczyć, że analiza CMA obarczona jest ograniczeniami, podobnie jak CUA. Do ograniczeń tych należy zaliczyć brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia ocenianą interwencją oraz uwzględnienie jedynie najpoważniejszych i najczęściej występujących w badaniu COLUMBUS zdarzeń niepożądanych. Nie ma to jednak wpływu na wyniki inkrementalne CMA.

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 obciążone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla rocznego horyzontu czasowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 119-121 analizy ekonomicznej):

- Zarówno enkorafenib oraz binimetynib są we wczesnym etapie oceny farmakologicznej, jak również farmakoekonomicznej (europejska agencja EMA wydała pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia tych leków do obrotu w Europie dnia 26.07.2018). W trakcie prac nad analizą autorzy mieli dostęp do jedynie jednego badania klinicznego (badanie COLUMBUS), w trakcie przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych opisujących koszty leczenia terapią EncoBini, nie odnaleziono także badań obserwacyjnych badających skuteczność lub bezpieczeństwo tego leczenia, co znacznie ograniczyło walidację zewnętrzną modelu.

- *Walidacja zewnętrzna (...) wskazała na istnienie różnic pomiędzy wynikami modelu a dostępnymi danymi z badań obserwacyjnych. Zidentyfikowane rozbieżności dotyczyły przeżycia całkowitego podczas terapii dabrafenibem i trametynibem. Wyniki modelu dla tego punktu końcowego pokrywają się z wynikami badania klinicznego COMBI-v (...), można więc uznać, że różnice te wynikają z charakterystyki badań klinicznych (ściślejsze przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów, dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta).*

Komentarz analityków agencji:

W analizie nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

Przy szacowaniu kosztów leków uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań niektórych kosztów, ponieważ leki uwzględnione w analizie stosowane są również w innych wskazaniach niż leczenie czerniaka. Brak jest jednak innych źródeł danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę zmiennych pod kątem poprawności formuł obliczeniowych, sprawdzenia kodu źródłowego, poprawności wyników w przypadku zastosowania wartości zerowych i skrajnych oraz powtarzalności wyników po użyciu równoważnych wartości parametrów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających terapię skojarzoną enkorafenibem oraz binimetynibem w leczeniu czerniaka.

Wnioskodawca w ramach AE przeprowadził również walidację zewnętrzną, której celem było porównanie danych wyjściowych modelu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi (patrz rozdz. 5.3 AE wnioskodawcy na str. 67-70). Analiza zewnętrzna potwierdziła poprawność założeń przyjętych w modelu dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu trwania leczenia. Odnotowano jednak różnice w przeżyciu całkowitym, którego mediana w badaniach obserwacyjnych (14 mies. w badaniu Depenni 2018 i 15,3 mies. w Algarra 2017) była niższa niż w modelu (27,47 mies.) i badaniu klinicznym COMBI-v (26,1 mies.). W opinii wnioskodawcy może to wynikać z różnic w populacji oraz specyfiki randomizowanych badań klinicznych, która wiąże się ze ściślejszym przestrzeganiem zaleceń lekarza i dokładnym monitorowaniem stanu pacjenta. W procesie walidacji zewnętrznej zidentyfikowano również alternatywną wartość hazardu względnego dla krzywych z rejestru AJCC, na podstawie których modelowano przeżycie całkowite w modelu wnioskodawcy. Wskaźnik ten miał odzwierciedlać postęp w leczeniu czerniaka w ostatnich latach. Jego wartość oszacowano na podstawie badania CheckMate 066 porównującego stosowanie niwolumabu z dakarbazyną u pacjentów z nieleczonym wcześniej czerniakiem (Robert 2015) na 0,42. Odnaleziono jednak publikację Polkowska 2017, stanowiącą analizę retrospektywną leczenia zaawansowanego czerniaka w warunkach polskich w latach 2012-2016, w której podano wyższą wartość hazardu względnego dla przeżycia całkowitego dla ipilimumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią. Wartość tę (0,72) testowano w ramach analizy wrażliwości w CUA, jednak miała ona bardzo mały wpływ na wyniki analizy.

Do analizy załączono raport z walidacji, który został zweryfikowany przez analityków Agencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktów leczniczych Braftovi i Mektovi (bimety nib + enkorafenib – terapia EncoBini) w terapii skojarzonej, w porównaniu z technologiami opcjonalnymi (leczeniem skojarzonym wmurafenibem i kobimety nibem oraz leczeniem skojarzonym dabrafenibem i tramety nibem), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600. Wnioskowane leki miałyby być finansowane w ramach nowego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wnioskodawca jako analizę dodatkową przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), korzystając z modelu CUA i zrównując parametry dotyczące skuteczności interwencji oraz komparatorów. W opinii wnioskodawcy CMA stanowi skrajny wariant analizy wrażliwości oryginalnej analizy CUA. Zdaniem analityków Agencji, z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych dotyczących skuteczności leczenia pomiędzy interwencją badaną a technologiami opcjonalnymi w ramach analizy klinicznej, to CMA stanowi właściwą technikę analityczną.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, w tym przypadku spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu oraz zrównania skuteczności wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, jednak niektóre założenia budzą pewne wątpliwości. Brak jest bowiem długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia ocenianą interwencją. Ponadto w analizie uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które raportowano u co najmniej 5% osób z któregośkolwiek ramienia w badaniu COLUMBUS. Nie ma to jednak wpływu na wyniki inkrementalne CMA.

Wyniki CMA wnioskodawcy w wariantcie uwzględniającym RSS wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej EncoBini w dożywotnim horyzoncie czasowym jest

Koszty różnicujące analizowane terapię stanowiły koszty leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania dla porównania z terapią skojarzoną kobimety nibem i wemurafenibem.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy miesięczne koszty leków oszacowano na:

- w przypadku EncoBini (interwencja),
- 30 699,29 zł w przypadku terapii dabrafenibem i tramety nibem (komparator),
- 30 849,57 zł w przypadku terapii wemurafenibem kobimety nibem (komparator).

Oszacowane w CMA wnioskodawcy najniższe ceny progowe wynoszą: dla produktu Braftovi 42 kaps. a 75 mg, dla produktu Braftovi 28 kaps. a 50 mg oraz dla produktu Mektovi 84 tabl. a 15 mg i są od proponowanych cen efektywnych (wariant z RSS). W opinii analityków Agencji ceny te są zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 4 scenariuszy CMA.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib) + Mektovi (binimetynib), stosowanych jako terapia skojarzona w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 u osób dorosłych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, zakładający brak refundacji ze środków publicznych leczenia produktem Braftovi+Mektovi;
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ produktu Braftovi+Mektovi zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

Jako komparatory przyjęto inne refundowane w Polsce terapie skojarzone iBRAF+iMEK - dabrafenib+trametytib (DB+TM) oraz vemurafenib+kobimetynib (VM+COB). W modelu wnioskodawcy założono, że wnioskowana terapia EncoBini nie wpłynie na obecne udziały rynkowe terapii immunoonkologicznych (NIWO, PEMBR, IPI), natomiast będzie stopniowo przejmowała udziały rynkowe od terapii skojarzonych iBRAF+iMEK. Przyjęto, że prognozowanym terminem wprowadzenia refundacji wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu jest 1 stycznia 2020 r.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowany program lekowy (PL) dotyczy pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Dodatkowo, PL zawiera następujące kryteria:

Liczebność populacji pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana została oszacowana w dwóch wariantach. W pierwszym wnioskodawca wykorzystał dane epidemiologiczne w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), a także wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych, którzy zajmują się leczeniem czerniaka. W drugim wariantcie wykorzystano sprawozdania NFZ, w których podawane są dane dotyczące liczby zrefundowanych miligramów leków w programach lekowych refundowanych przez NFZ. Wykorzystane do oszacowań dane obejmowały rok 2017 oraz pierwszą połowę 2018 roku i dotyczyły refundacji w programach lekowych związanych z leczeniem

czerniaka inhibitorami BRAF+MEK, czyli B.48 (wemurafenib i kobimetynib) oraz B.72 (dabrafenib+trametydynib). Na podstawie liczby zrefundowanych miligramów leków refundowanych w tych PL wyznaczono ilość rocznych pacjentoterapii, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej.

Oszacowane przez wnioskodawcę liczebności populacji w obu wariantach były spójne. Ekstrapolowano je na lata 2020-2023 przyjmując, na podstawie trendu wykładniczego, że populacja docelowa będzie co roku zwiększać się o 2,3%. Prognozę przyszłych udziałów rynkowych trzech terapii iBRAF+iMEK oparto na opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę.

Ostatecznie w scenariuszu podstawowym przyjęto, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wyniesie [redacted] roku.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednio: koszty enkorafenibu i binimetynibu, koszt komparatorów (terapii DB+TM i VM+COB), koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Wszystkie koszty uwzględniono na podstawie analizy ekonomicznej.

W scenariuszu podstawowym koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatu DGL za grudzień 2018 roku, natomiast w analizie wrażliwości testowano koszty w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

W analizie założono brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy terapią EncoBini, a komparatorami. Przyjęto również założenie o braku różnicy w częstości występowania działań niepożądanych, w związku z czym koszty leczenia tych działań nie będą kosztami różniącymi. Koszt diagnostyki i monitorowania dla EncoBini przyjęto jako równy najwyższemu spośród kosztów dla terapii opcjonalnych (w tym przypadku - DB+TM).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla terapii skojarzonej enkorafenibem (Braftovi) z binimetynibem (Mektovi) wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą [redacted].

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant z RSS)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	90 716 769	92 785 111	94 900 611	97 064 345
Koszty sumaryczne	90 716 769	92 785 111	94 900 611	97 064 345
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant bez RSS)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	90 716 769	92 785 111	94 900 611	97 064 345
Koszty sumaryczne	90 716 769	92 785 111	94 900 611	97 064 345
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował przejęcie udziałów w rynku przez terapię EncoBini na podstawie opinii 5 polskich ekspertów klinicznych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparatory przyjęto terapie skojarzone DB+TM oraz VM+COB
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane uzyskane od NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3. Według tych danych liczba chorych na czerniaka w latach 2016-2018, leczona inhibitorami BRAF wynosiła od 518 do 597 pacjentów rocznie (średnio 547 rocznie). Wartości uwzględnione w analizie wnioskodawcy są niższe w porównaniu z danymi udostępnionymi przez NFZ, ale wynika to z faktu, że dane wnioskodawcy szacowane są na podstawie faktycznego zużycie leków, a zatem uwzględniają 100% compliance terapii i stosowanie jej przez 365 dni w roku, co w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Założona przez wnioskodawcę wielkość dostaw wystarcza na pokrycie zapotrzebowania w wariantcie minimalnym i podstawowym, natomiast nie jest wystarczająca w wariantcie maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla scenariusza minimalnego i maksymalnego z testowaniem parametrów wpływających na wielkość populacji. Dodatkowo testowano: odsetek rocznego przyrostu populacji docelowej, przyjęcie różnych docelowych udziałów rynkowych EncoBini i szybsze osiągnięcie tych udziałów, zakres cen EncoBini ($\pm 5\%$), przyjęcie cen leków wg Obwieszczenia MZ oraz uwzględnienie względnej intensywności dawki.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AWB przedstawiono dwa warianty oszacowania wielkości populacji. Pierwszy wykorzystuje dane epidemiologiczne dotyczące chorych na czerniaka (Krajowy Rejestr Nowotworów), natomiast drugi oparto na danych zawartych w sprawozdaniach NFZ za rok 2017 i pierwszą połowę 2018 roku. Różnice oszacowań liczebności populacji w obu wariantach nie były duże ([] wg danych NFZ i [] wg oszacowań epidemiologicznych), a wnioskodawca w modelu zdecydował się wykorzystać dane NFZ. Przyjęta przez wnioskodawcę liczebność populacji jest niższa od szacunków ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz od danych otrzymanych przez analityków z NFZ w toku weryfikacji analizy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że dane otrzymane przez Agencję od NFZ dotyczą liczby pacjentów, którzy byli leczeni w danym roku poszczególnymi lekami, natomiast nie biorą pod uwagę faktycznej ilości dawek leku otrzymanych przez tych pacjentów. Dane przytoczone przez wnioskodawcę oparte są na liczbie zrefundowanych miligramów leków w danym roku, a wariant przyjęcia liczebności populacji wyznaczonej na podstawie liczby unikalnych pacjentów opisano w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca przedstawił również założenia dotyczące obecnego podziału rynku oraz jego zmian po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Obecny udział rynkowy terapii skojarzonych iBRAF+iMEK oparto na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę ([]). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym udziały te ([]) wyznaczono w oparciu o dane o ilości zrefundowanych miligramów w programach lekowych B.48 oraz B.72. Dane otrzymane przez Agencję od NFZ wskazują, że w 2018 roku udziały te były na poziomie DB+TM 64,9%, VM+COB 35,1%, jednakże należy wziąć pod uwagę, że udziały te liczone były wg liczby pacjentów w programach lekowych, a nie wg faktycznie zrefundowanych miligramów leków.

Prognozę udziałów w scenariuszu nowym, jak i czas do ich osiągnięcia, wnioskodawca przyjął również wg opinii ekspertów klinicznych. Przyjęto założenie, że nowa terapia przejmie udziały rynkowe od obecnie refundowanych terapii skojarzonych iBRAF+iMEK () odpowiednio w I, II, III i IV roku), natomiast nie wpłynie na obecne udziały rynkowe terapii immunoonkologicznych. Docelowy poziom przejęcia rynku wnioskowanej terapii (chorych z populacji BRAF+), jest wartością wyższą od oszacowań ekspertów Agencji, którzy oszacowali, że terapia EncoBini przejmie ok. 22-30% rynku. Przyjęcie wyższego udziału rynkowego EncoBini w modelu jest założeniem konserwatywnym, natomiast niższy odsetek udziałów był testowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

W analizie przyjęto także założenie o braku różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy terapią EncoBini a terapiami opcjonalnymi, co skutkuje przyjętym w modelu brakiem różnic w kosztach leczenia tych zdarzeń. Podobnie przyjęto założenie, że koszty administracji leków są kosztami nieróżniącymi w przypadku EncoBini oraz komparatorów. Założenia te są zbieżne z założeniami analizy ekonomicznej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował różne wielkości parametrów mających wpływ na liczebność populacji. Scenariusz minimalny zakłada przyjęcie niższych docelowych udziałów wnioskowanej terapii w rynku terapii iBRAF+iMEK () oraz uwzględnienie w modelu względnej intensywności dawki (RDI) tej terapii. Natomiast w scenariuszu maksymalnym uwzględniono krótszy czas osiągnięcia przez EncoBini docelowych udziałów (2 lata zamiast 3 lat) oraz trend wzrostowy liczebności populacji docelowej dopasowany do danych KRN (4,63% rocznie zamiast 2,28% rocznie).

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]				Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz podstawowy								
Scenariusz minimalny								
Scenariusz maksymalny								

W wariantcie minimalnym AWB wnioskodawcy podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej EncoBini w wariantcie z RSS będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o ok. w IV roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio .

W wariantcie maksymalnym AWB wnioskodawcy w wariantcie z RSS wzrost wydatków NFZ wyniesie odpowiednio w IV roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio .

Dodatkowo analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić scenariusz zawarty w modelu wnioskodawcy, który nie został przez niego opisany w analizie wrażliwości, a który zakłada oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby unikalnych pacjentów w programach lekowych, a nie na podstawie osoboterapii. Wg takiego scenariusza koszty inkrementalne ponoszone przez płatnika publicznego rosną o ok. zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS. Warto zwrócić uwagę, że wzrost ten jest większy niż w przypadku scenariusza określonego przez wnioskodawcę jako maksymalny w kolejnych latach horyzontu analizy). Jednocześnie z danych NFZ wynika, że uwzględnienie 100% compliance jest założeniem konserwatywnym i mało prawdopodobnym w praktyce klinicznej.

Oprócz ww. wariantów dotyczących liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przedstawił również wyniki scenariuszy zakładających:

- uwzględnienie względnej intensywności dawki (RDI) EncoBini oraz komparatorów, czyli procentu dawki jaki jest faktycznie przyjmowany przez pacjenta;
- testowanie zakresu rocznego przyrostu populacji docelowej (0% - 4,63%);
- przyjęcie różnych docelowych udziałów rynkowych wnioskowanej terapii,
- szybsze osiągnięcia docelowych udziałów w rynku przez EncoBini (natychmiastowe lub po 2 latach),
- przyjęcie cen komparatorów wg Obwieszczenia MZ;

- przyjęcie górnej i dolnej granicy cen enkorafenibu i binimetynibu (95% i 105% ceny proponowanej przez wnioskodawcę);

Największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego występuje w scenariuszu:

- uwzględniającym natychmiastowe osiągnięcie docelowych udziałów przez EncoBini - największy wzrost wydatków inkrementalnych w stosunku do scenariusza podstawowego występuje tylko na początku okresu analizy (w I roku o [] i w II roku o []), zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS,
- uwzględniającym wyższe ceny enkorafenibu i binimetynibu (105% ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę) (wzrost wydatków inkrementalnych o ok. [] w wariancie z RSS i bez RSS).

Zmniejszenie inkrementalnych wydatków NFZ zaobserwowano w przypadku scenariusza:

- uwzględniającego przyjęcie cen wnioskowanej terapii i komparatorów wg Obwieszczenia MZ (spadek wydatków o ok. [] w stosunku do scenariusza podstawowego w wariancie z RSS).

Natomiast najmniejszy wzrost inkrementalnych wydatków NFZ zaobserwowano w przypadku scenariusza:

- uwzględniającego niższe ceny enkorafenibu i binimetynibu (95% ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę) (wzrost wydatków mniejszy o ok. [] w wariancie z RSS i bez RSS);
- uwzględniającego względną intensywność dawki EncoBini oraz komparatorów (wzrost wydatków mniejszy o ok. [] w wariancie z RSS i bez RSS).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z lekiem Mektovi (binimetynib) wydatki z perspektywy NFZ w scenariuszu uwzględniającym RSS wzrosną o ok. [] w czwartym roku analizy. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. [] w czwartym roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant minimalny i maksymalny, w którym testowano wielkości parametrów mających wpływ na liczebność populacji. W wariancie minimalnym z RSS podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej EncoBini będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o ok. [] w IV roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio []. W wariancie maksymalnym z RSS wzrost wydatków NFZ wyniesie odpowiednio [] w IV roku, natomiast bez RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio [].

Wśród dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości największy wpływ na wydatki inkrementalne ma przyjęcie oszacowań populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów w programach lekowych leczenia zaawansowanego czerniaka terapiami anty-BRAF ([] zarówno z RSS jak i bez RSS) a także cen leków wg Obwieszczenia MZ ([] w stosunku do scenariusza podstawowego w wariancie z RSS).

Wątpliwości analityków budzi przyjęcie w scenariuszu podstawowym AWB 2,3% rocznego wzrostu populacji docelowej. Wg danych udostępnionych Agencji przez NFZ, populacja pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i MEK wzrosła, pomiędzy 2016 a 2018 rokiem, o ok. 15% co daje średni roczny wzrost na poziomie 7,5%. Należy jednak wziąć pod uwagę, że dane otrzymane przez analityków dotyczą liczby pacjentów biorących udział w programach lekowych, a nie faktycznie zużytych miligramów poszczególnych leków, a ponadto dane epidemiologiczne nie potwierdzają tak gwałtownego wzrostu liczby chorych na czerniaka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z wygaśnięcia ochrony patentowej pod koniec 2018 roku dla produktu leczniczego Humira (adalimumab). Założenie przyjęte w AR obejmuje wprowadzenie pierwszych odpowiedników tego leku w drugiej połowie 2019 roku. W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jedyne go leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje roczne oszczędności blisko 32 mln zł. [redacted]

[redacted] W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej dla wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Warto jednak zauważyć, że od 1.01.2019 roku objęto refundacją pierwszy (Imraldi), a od 1.03.2019 kolejne (Hyrimoz, Amgevita) odpowiedniki dla leku Humira, w związku z czym należałoby zaproponować nowe źródło oszczędności, które pokryłoby wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją terapii skojarzonej EncoBini.

Tabela 42. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków z RSS [mln zł]				Wielkość wydatków bez RSS [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS	■	■	■	■	■	■	■	■
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-31,96				-31,96			
Różnica	■	■	■	■	■	■	■	■

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[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]	[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]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem (Braftovi i Mektovi) we wskazaniu zgodnym z uzgodnionym projektem programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9 maja 2019 przy zastosowaniu słów kluczowych „encorafenib” i „binimetynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i brak rekomendacji negatywnych. W odnalezionej rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa przy jednoczesnym porównywalnym poziomie skuteczności względem alternatywnej terapii skojarzonej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600	<p>Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 pod warunkiem zapewnienia przez producenta ceny leków uzgodnionej w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Oceniane skojarzenie posiada udowodnioną w badaniach klinicznych przewagę w skuteczności nad wemurafenibem stosowanym w monoterapii, wydłużając czas przeżycia i czas do progresji choroby. Zdaniem ekspertów NICE, choć brak bezpośrednich dowodów na wyższość terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem nad dabrafenibem i trametynbem, porównania pośrednie wskazują na porównywalną skuteczność obu interwencji. Jednocześnie eksperci kliniczni wskazują, że profil bezpieczeństwa enkorafenibu z binimetynbem może być korzystniejszy w porównaniu do terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynbem.</p> <p>Pod warunkiem zachowania warunków komercyjnej umowy z producentem, terapia enkorafenibem i binimetynibem została uznana za efektywną kosztowo w porównaniu do terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynbem i zaleca się jej refundację.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Braftovi 50 mg, 28 kapsulek twardych

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA*

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 14.05.2019). 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

Braftovi 75 mg, 42 kapsułki twarde**Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA***

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 14.05.2019). 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

Mektovi 15 mg, 84 tabletki**Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA***

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 14.05.2019). 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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę każdy z wnioskowanych leków: Braftovi 50 mg, Braftovi 75 mg i Mektovi 15 mg jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych (Austria, Holandia, Niemcy). We wszystkich przypadkach omawiane leki są refundowane na poziomie 100%.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.03.2019 r., znak PLR.4600.4367.2018.11.PB, PLR.4600.4368.2018.11.PB, PLR.4600.4369.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 19.03.2019 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, EAN 3573994003939,
- Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, EAN 3573994003946,
- Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, EAN 3573994003922,

w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)".

Produkty lecznicze Braftovi oraz Mektovi nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W Agencji oceniano natomiast inne terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK stosowane w nieresekcyjnym czerniaku z obecnością mutacji BRAF V600. W 2016 roku przedmiotem oceny była terapia skojarzona produktami leczniczymi Tafinlar i Mekinist we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego”, która otrzymała negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości. Również w 2016 roku w Agencji ocenie podlegała terapia skojarzona kobimetynibu (Cotellic) z wemurafenibem (Zelboraf) w ramach programu lekowego "Leczeniu czerniaka skóry (ICD-10 C43)" wśród dorosłych pacjentów z mutacją BRAF+. Terapia została negatywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości, ale uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem pogłębienia 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. 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).

Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. W opinii prof. Rutkowskiego przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych.

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. W przypadku czerniaka nieoperacyjnego (w stadium III lub IV) rekomendowane jest leczenie immunoterapią (niwolumabem, pembrolizumabem, ipilimumabem) lub, w przypadku występującej mutacji BRAF, terapią inhibitorami BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib, trametynib, kobimetynib, binimetynib). Coraz rzadziej stosowana jest chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że postępowanie wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z obecnością mutacji genu BRAF należy rozpocząć od leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami. Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib. Terapie te stanowią komparatory dla wnioskowanej terapii EncoBini.

Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia i obecność mutacji BRAF) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab. W opinii ekspertów ok. 40-45% pacjentów z czerniakiem BRAF+ rozpoczyna leczenie od tych leków, jednak ze względu na inny mechanizm działania, terapia EncoBini nie będzie przejmowała udziałów immunoterapeutyków, dlatego też nie będą one stanowiły komparatorów dla wnioskowanej technologii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem raportu wnioskodawcy jest brak badań pozwalających przeprowadzić bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji. W związku z powyższym analizę kliniczną przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej.

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu i czasu do progresji choroby przy zastosowaniu skojarzenia EncoBini w porównaniu do DB + TM i VM + COB. Porównanie z komparatorami w zakresie odpowiedzi na leczenie również nie wykazało przewagi EncoBini, z wyjątkiem częściowej odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupą EncoBini a komparatorami.

Dodatkowymi ograniczeniami analizy są: heterogeniczność badań włączonych do analizy oraz brak danych dla każdego punktu końcowego ze wszystkich badań.

Analiza bezpieczeństwa

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie EncoBini ogólny odsetek zgonów był mniejszy niż w grupach DB + TM i VM + COB. Odsetek zgonów zaistniałych w następstwie działań niepożądanych EncoBini był mniejszy niż dla VM + COB i porównywalny do DB + TM.

Analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ogólnej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia. EncoBini w porównaniu z VM + COB prowadzi rzadziej do zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia. Jednocześnie stosowanie skojarzenia EncoBini wiąże się ze wzrostem szansy wystąpienia zwiększonej aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) jako zdarzenia niepożądanego w stopniu 3. lub 4. w porównaniu do DB + TM.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA) i dodatkowo przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W związku z wynikami analizy klinicznej niewykazującymi różnic istotnych statystycznie dla interwencji w porównaniu z komparatorami, to CMA stanowi właściwą technikę analityczną. Z tego powodu w AWA przedstawiono jedynie wyniki CMA.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, w tym przypadku spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Wyniki CMA wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym RSS wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej EncoBini w dożywnym horyzoncie czasowym jest [redacted] w porównaniu z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem (wariant bez RSS/z RSS). Stosowanie leczenia EncoBini jest [redacted] z terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem [redacted] (wariant bez RSS/z RSS).

Oszacowane w CMA wnioskodawcy najniższe ceny progowe są [redacted]

[redacted] W opinii analityków Agencji ceny te są zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 4 scenariuszy CMA. [redacted]

Wyniki CMA wskazują więc, że stosowanie terapii EncoBini w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 jest [redacted]

Miesięczne koszty wnioskowanej terapii i komparatorów oszacowano na:

- [redacted] w przypadku EncoBini (interwencja),
- 30 699,29 zł w przypadku terapii dabrafenibem i trametynibem (komparator),

- 30 849,57 zł w przypadku terapii wemurafenibem kobimetynibem (komparator).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej terapii wydatki z perspektywy NFZ w scenariuszu uwzględniającym RSS wzrosną o ok. [redacted] w czwartym roku analizy. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. [redacted] odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy.

Należy zwrócić uwagę, że powyższe wyliczenia oparte są na liczebności populacji oszacowanej wg faktycznie zużytych miligramów poszczególnych leków, natomiast populacja oszacowana wg liczby pacjentów otrzymujących inhibitory BRAF jest wyższa i wg takiego scenariusza koszty inkrementalne ponoszone przez płatnika publicznego rosną o ok. [redacted] w porównaniu do scenariusza podstawowego zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Jednocześnie z danych NFZ wynika, że uwzględnienie 100% compliance jest założeniem konserwatywnym i mało prawdopodobnym w praktyce klinicznej.

Wnioskodawca przedstawił również własny wariant minimalny i maksymalny AWB, w których testował parametry wpływające na liczebność populacji. W wariancie minimalnym z RSS podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej EncoBini będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o ok. [redacted] w IV roku, natomiast bez uwzględnienia RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio [redacted]. W wariancie maksymalnym z RSS wzrost wydatków NFZ wyniesie [redacted] w IV roku, natomiast bez RSS dodatkowe wydatki wyniosą odpowiednio [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pozytywną rekomendację NICE 2019 dla terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem. Zdaniem ekspertów NICE, choć brak bezpośrednich dowodów na wyższość terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem nad dabrafenibem i trametynibem, porównania pośrednie wskazują na porównywalną skuteczność obu interwencji. Jednocześnie eksperci kliniczni wskazują, że profil bezpieczeństwa enkorafenibu z binimetynibem może być korzystniejszy w porównaniu do terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, co nie znajduje odzwierciedlenia w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt. 5 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> do przeglądu systematycznego nie została dołączona tabelaryczna charakterystyka badania CoBRIM.	TAK	Uzupełniono
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> do analizy klinicznej nie dołączono danych i kodów pozwalających na weryfikację przeprowadzonej metaanalizy sieciowej za pomocą programu WinBUGS.	TAK	Uzupełniono
Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki analizy minimalizacji kosztów różnią się pomiędzy dokumentem analizy i załączonym arkuszem elektronicznym. Niezbędna jest weryfikacja wyników oraz uwzględnienie w ramach obliczeń w analizie minimalizacji kosztów braku różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy interwencją oraz komparatorami.	TAK	Dostarczono stosowne wyjaśnienia dotyczące implementacji założeń CMA w oryginalnym modelu CUA. Nie stwierdzono różnic pomiędzy dostarczonym arkuszem kalkulacyjnym a dokumentem CMA wnioskodawcy.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy minimalizacji kosztów pominięto większość analiz wrażliwości, które wykonano w ramach analizy efektywności kosztów. Zasadnym jest przeprowadzenie tych analiz wrażliwości, które miały największy wpływ na wyniki kosztowe w ramach analizy użyteczności kosztów. Istotne jest również przetestowanie w ramach minimalizacji kosztów alternatywnego podejścia do modelowania przeżycia całkowitego polegającego na ekstrapolacji danych z krzywych K-M za pomocą najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej, a także przetestowanie rozkładu kolejnych linii leczenia na podstawie sprawozdania z działalności NFZ (analogicznie jak w analizie użyteczności kosztów).	TAK	Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy proponowane warianty analizy wrażliwości nie mają wpływu na wyniki inkrementalne CMA, co zostało zweryfikowane przez analityków Agencji i ocenione pozytywnie.
BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki analizy wpływu na budżet różnią się pomiędzy dokumentem analizy i załączonym arkuszem elektronicznym. Prosimy o weryfikację wyników, tak aby wyniki analizy papierowej były zgodne z modelem, a także aby model wykorzystany do analizy wpływu na budżet był zgodny z założeniami analizy minimalizacji kosztów.	TAK	Nie stwierdzono różnic pomiędzy dostarczonym arkuszem kalkulacyjnym a dokumentem AWB wnioskodawcy.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów, którzy uczestniczyli w ankiecie mającej na celu oszacowanie danych kosztowych i wielkości populacji.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie uzasadniono wyboru komparatorów dodatkowych w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną. Wszystkie przytoczone przez wnioskodawcę wytyczne kliniczne i rekomendacje zalecają stosowanie inhibitorów BRAF wyłącznie w skojarzeniu z inhibitorami MEK.

Analiza kliniczna:

- Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną nie została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Kryteria włączenia dotyczące populacji w toku przeglądu systematycznego nie są w całości spójne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- Nie przedstawiono informacji o istotności klinicznej wyników oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D.
- W AKL wnioskodawcy brak uzasadnienia zawężenia oceny bezpieczeństwa zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.
- Nie przedstawiono wyników testu heterogeniczności dla przeprowadzonej metaanalizy zgodnie z metodami Cochrane Handbook.

Analiza ekonomiczna:

- Brak

Analiza wpływu na budżet:

- Brak

14. Źródła

Badania pierwotne

Ascierto 2016	Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , Volume 17, Issue 9, 2016
Dreno 2017	Dreno B, Ribas Am Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. <i>Annals of Oncology</i> , Volume 28, Issue 5, 2017
Dreno 2018	Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma. <i>British Journal of Cancer</i> , Volume 118, 2018
Dummer 2018	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , Volume 19, Issue 5, 2018
Dummer 2018a	Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , Volume 19, Issue 10, 2018
Flaherty 2012	Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. <i>The New England Journal of Medicine</i> , Volume 367, Issue 18, 2012
Larkin 2014	Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , Volume 371, Issue 20, 2014
Long 2014	Long GV, Stroyakovskiy, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , Volume 371, Issue 20, 2014
Long 2015	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> , Volume 386, Issue 9992, 2015
Long 2016	Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 34, Issue 8, 2016
Long 2017	Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. <i>Annals of Oncology</i> , Volume 28, Issue 7, 2017
Long 2018	Long GV, Zeynep E, Infante JR, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 36, Issue 7, 2018
Robert 2015	Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. <i>The New England Journal of Medicine</i> , Volume 372, Issue 1, 2015

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EDF 2016	Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – update, maj 2016
ESMO 2015	Cutaneous melanoma: European Society of Medical Oncology Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, wrzesień 2015
NICE 2015	Melanoma: assessment and management, National Institute for Health and Care Excellence Guideline, lipiec 2015
NICE 2019	Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance, luty 2019.
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2019 – Cutaneous Melanoma, listopad 2018

SIGN 2017 Cutaneous Melanoma – A National Clinical Guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, styczeń 2017

Zespół ekspertów polskich, 2017 Rutkowski P, Wysocki PJ, et al. Guidelines for diagnostic and therapeutic management – cutaneous melanoma. *Via Medica* Volume 13, Issue 6, 2017

Pozostałe publikacje

AE Yervoy 2012 Instytut Arcana. Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, 2012. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_2_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf

Algarra 2017 Martín Algarra S, Soriano V, Fernández-Morales L, Berciano-Guerrero MÁ, Mujika K, Manzano JL, Puértolas Hernández T, Soria A, Rodríguez-Abreu D, Espinosa Arranz E, Medina Martínez J, Márquez-Rodas I, Rubió-Casadevall J, Ortega ME, Jurado García JM, Lecumberri Biurrun MJ, Palacio I, Rodríguez de la Borbolla Artacho M, Altozano JP, Castellón Rubio VE, García A, Luna P, Ballesteros A, Fernández O, López Martín JA, Berrocal A, Arance A. Dabrafenib plus trametinib for compassionate use in metastatic melanoma: A STROBE-compliant retrospective observational postauthorization study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(52):e9523.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

Bedard 2013 Bedard G, Zeng L, Zhang L, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, Volume 10, Issue 2, 2013

ChPL Braftovi Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi

ChPL Mektovi Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi

Depenni 2018 Depenni R, De Rosa F, Greco S, Ridolf L, Pellacani G, Ponti G, Cascinu S, Guidoboni M. Dabrafenib–trametinib combination in ‘field-practice’: an Italian experience. *Future Oncol*. 2018 Aug;14(20):2045-2052

Golicki 2017 Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.

GUS 2017 Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2017 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>

Pickard 2007 Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*, Volume 5, Issue 70, 2007

Polkowska 2017 Polkowska M, Ekk-Cierniakowski P, Czepielewska E, Wysoczański W, Matuszewicz W, Kozłowska-Wojciechowska M. 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.

Robert 2015 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019