

## Rekomendacja nr 43/2019

z dnia 7 czerwca 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie oceny leków Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego:

#### "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)"

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie COLUMBUS odnoszące się do porównania skuteczności enkorafenib + binimetynib vs wemurafenib. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię refundowanymi inhibitorami BRAF i MEK: dabrafenibem z trametynibem oraz wemurafenibem z kobimetynibem. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną: wemurafenib + kobimetynib vs wemurafenib, dabrafenib + trametynib vs wemurafenib, dabrafenib + trametynib vs dabrafenib. Metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie dla większości punktów końcowych: przeżycia całkowitego, jakości życia, przeżycia wolnego od progresji dla obydwu porównań; odpowiedzi na leczenie.

Analiza bezpieczeństwa porównująca wnioskowaną technologię z innymi refundowanymi inhibitorami BRAF i MEK również wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych w tym: zgonów, wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, wystąpienie zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia ogółem.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt iż badania włączone do porównania pośredniego cechowała heterogeniczność (m.in. pod względem wielkości populacji, przyjętej metodyki, czasu obserwacji) oraz nie dla każdego punktu końcowego były dostępne wyniki.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że stosowanie wnioskowanej terapii jest            zarówno w porównaniu z terapią dabrafenib+trametynib jak

i wemurafenib+kobetyrib [REDAKTOWANE]

Tylko w jednej z odnalezionych rekomendacji klinicznych zaleca się stosowanie wnioskowanej terapii – National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019. Rekomendacja dotyczy pierwszej i drugiej linii leczenia oraz ma siłę zaleceń podobną jak inne połączenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK. Należy jednak wziąć pod uwagę, że pozostałe odnalezione rekomendacje zostały opublikowane przed zarejestrowaniem wnioskowanej technologii.

Podobnie jest w przypadku rekomendacji refundacyjnych, gdzie odnaleziono tylko jedną odnoszącą się do finansowania wnioskowanej interwencji The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019. W rekomendacji wskazano, że wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność omawianej terapii 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 enkorafenib+binimetynib może charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż terapia skojarzona dabrafenib + trametynib 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 enkorafenib+binimetynib, od 4,3% do 7,3% dla dabrafenib + trametynib i 1,2% dla wemurafenib + kobimetynib.

Prezes Agencji mając na względzie powyższe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto podobnie jak Rada Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, że w przyszłości wszystkie leki w tym wskazaniu powinny być stosowane w ramach wspólnego programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, EAN 3573994003939 – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Braftovi (enkorafenib) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, EAN 3573994003946 – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, EAN 3573994003922 wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)“, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także

rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonny — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonny). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

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

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

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z 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.

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. Wybór ten należy uznać za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Enkorafenib (Enco) jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K).

Binimetynib (Bini) jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Braftovi oraz Mektovi jest wskazane do stosowania w skojarzeniu do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej (EncoBini) zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu z zarejestrowanym wskazaniem obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie COLUMBUS odnoszące się do porównania skuteczności enkorafenib + binimetynib vs wemurafenib. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 miesiąca. W badaniu wzięło udział 383 pacjentów.

Nie odnaleziono badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej terapii z innymi niż wnioskowane inhibitorami BRAF i MEK: dabrafenibem z trametynibem oraz wemurafenibem z kobimetynibem. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną:

- wemurafenib + kobimetynib (VM+COB) vs wemurafenib: badanie CoBRIM (Ascierto 2016, Dreno 2017, Dreno 2018, Larkin 2014). Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca, a w badaniu wzięło udział 495 pacjentów;
- dabrafenib + trametynib (DB+TM) vs wemurafenib: badanie COMBI-v (Grob 2015, Grob 2016, Robert 2015, Robert 2016, Robert 2016a, Robert 2016b). okres obserwacji wynosił 23 miesiące dla najpóźniejszego odcięcia danych. W badaniu wzięło udział 704 pacjentów;

- dabrafenib + trametynib vs dabrafenib:
  - badanie BRF113220 part C (Flaherty 2012, Latimer 2015b, Long 2016, Long 2018). okres obserwacji wynosił 66,5 miesiąca dla najpóźniejszego odcięcia danych. W badaniu wzięło udział 108 pacjentów;
  - badanie COMBI-d (Long 2014, Long 2015, Long 2017, Schadendorf 2015). okres obserwacji wynosił 16 miesięcy dla monoterapii i 20 miesięcy dla terapii skojarzonej. W badaniu wzięło udział 422 pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego ocenione wg zaleceń Cochrane było:

- niskie dla wszystkich domen w przypadku badań: COMBI-d, CoBRIM
- niskie dla większości domen w przypadku badań: COLUMBUS, COMBI-v, BRF113220 part C. Wyjątkiem było zaślepienie pacjentów i personelu medycznego oraz zaślepienie oceny wyników, dla których ryzyko zostało uznane za wysokie.

Dodatkowo wnioskodawca do porównania pośredniego włączył 2 badania odnoszące się do dakarbazyny:

- 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).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W ramach wymienionych badań oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie:
  - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *Objective Response Ratio*, ORR);
  - Całkowita odpowiedź (ang. *Complete response*, CR)
  - Odpowiedź częściowa (ang. *Partial response*, PR)
  - Choroba stabilna (ang. *Stable disease*, StD).

W celu oceny jakości życia posłużono się następującymi skalami:

- 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.

- 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.
- 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.

### *Skuteczność*

Metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- przeżycia całkowitego dla obydwu porównań;
- Jakości życia:
  - Według skali FACT-M dla porównania z DB+TM. Dla VM+COB nie było dostępnych wyników
  - Według skali EQ-5D dla porównania z DB+TM. Dla VM+COB nie było dostępnych wyników
  - Według skali QLQ-C30 dla obydwu porównań;
- Przeżycia wolnego od progresji dla obydwu porównań;
- Odpowiedzi na leczenie dla porównania z:
  - DB+TM w zakresie: ORR, CR, StD
  - VM+COM w zakresie: ORR, CR, StD, PR

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie EncoBini w porównaniu z DB+TM wiąże się z wyższą o 72% szansą uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=1,72 (95% CI: 1,03; 2,86).

### *Bezpieczeństwo*

W zakresie bezpieczeństwa metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Zgonów dla obydwu komparatorów;
- Wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego dla obydwu komparatorów;

- Wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia dla porównania z DB+TM;
- Wystąpienie zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia:
  - Ogółem dla obydwu komparatorów;
  - Bólu stawów dla obydwu komparatorów
- Zwiększonej aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) dla porównania z VM+COB

W zakresie bezpieczeństwa metaanaliza sieciowa dla porównania EncoBini vs DB+TM wykazała statystycznie istotną prawie czterokrotnie wyższą szansę wystąpienia zwiększonej aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) stopnia 3 i 4 – OR=3,78 (95% CI: 1,15; 13,17).

W zakresie bezpieczeństwa metaanaliza sieciowa dla porównania EncoBini vs VM+COB wykazała statystycznie istotną niższą o 68% szansę wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia – OR=0,32 (95% CI: 0,13; 0,73).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z 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.

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

#### *Ograniczenia*

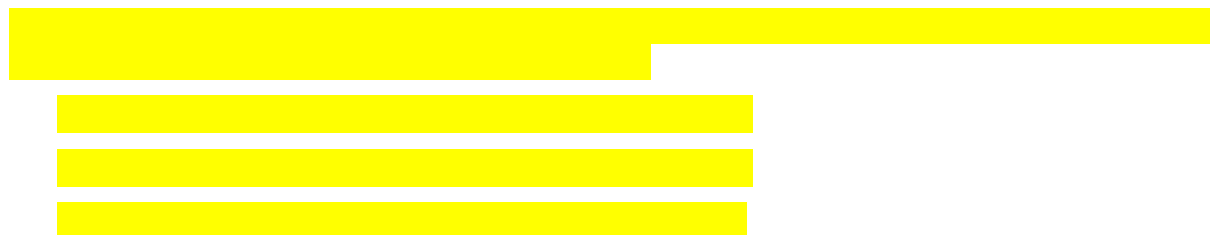
Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników stanowi brak badań pozwalających przeprowadzić bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, niewielką liczbę badań włączonych do analizy i ich heterogeniczność (m.in. pod względem wielkości populacji, przyjętej metodyki, czasu obserwacji) oraz brak danych dla każdego punktu końcowego ze wszystkich badań.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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.
- Metaanaliza sieciowa objęła równocześnie badania zaślepienie i *open-label*. Synteza wyników dokonana na podstawie badań o różnej metodyce może być obciążona trudnym do oszacowania błędem.
- Czas obserwacji w badaniach włączonych do sieci porównań był bardzo zróżnicowany i wynosił od 4,9 miesiący dla badania BREAK-3 do 36,8 miesiący 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. 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.
- Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

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

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



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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizację kosztów. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ w dożywotnim (30 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia czerniaka uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- leki (w tym koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego),
- podanie leków,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- diagnostyka i monitorowanie terapii,
- leczenie wspomagające,
- progresja choroby,
- opieka terminalna.

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

Stosowanie leczenia EncoBini jest

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu założono dożywotni horyzont czasowy analizy natomiast brak jest długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia ocenianą interwencją;
- w modelu uwzględniono jedynie najpoważniejsze i najczęściej występujące w badaniu COLUMBUS zdarzenia niepożądane.

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

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

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu wyliczona zgodnie z art. 13 wynosi:

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję wynosiłaby:

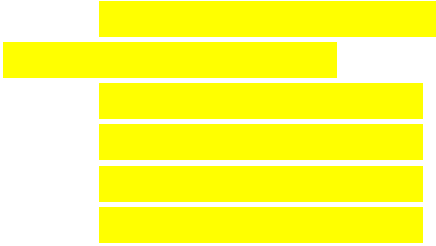
[REDAKTOWANE]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty enkorafenibu i binimetynibu,
- koszt komparatorów (terapii DB+TM i VM+COB),
- koszt podania leków,
- koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

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

[REDAKTOWANE]

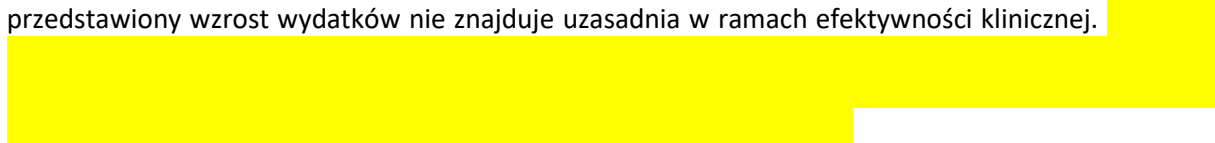


### **Ograniczenia**

Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność uzyskanych wyników jest brak dokładnych danych dotyczących wzrostu populacji. Wnioskodawca przyjął roczny wzrost populacji docelowej na poziomie 2,3%. Według danych udostępnionych 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 otrzymane dane 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.

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

Analiza ekonomiczna wykazała wyższy koszt leczenia wnioskowaną technologią względem refundowanych komparatorów, a co za tym idzie analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków. Jednakże analiza kliniczna wykazała brak statystycznie istotnego wpływu na większość ocenianych punktów końcowych względem refundowanych komparatorów. Należy więc uznać, że przedstawiony wzrost wydatków nie znajduje uzasadnia w ramach efektywności klinicznej.



### **Uwagi do programu lekowego**



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

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

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z objęcia refundacją odpowiedników dla adalimumabu (Humira - grupa limitowa 1050.1).

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

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 polskie wytyczne kliniczne oraz 5 zagranicznych dotyczących leczenia czerniaka skóry:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v2.2019 ;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017;
- European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016; – Konsensus ekspertów;
- NICE 2015 – Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015.

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 anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumabem, pembrolizumabem lub skojarzeniem NIWO+IPI), która jest preferowaną opcją w przypadku braku 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 anty-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 siłę zaleceń podobną jak inne połączenia 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).

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną – NICE 2019. Pozytywna decyzja refundacyjna dotyczyła 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. *patient access scheme*).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia jest aktualnie finansowana w 3 krajach UE i EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny): Austrii, Holandii, Niemczech). W tym w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4367.2018.11.PB; PLR.4600.4368.2018.11.PB; PLR.4600.4369.2018.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków 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 programu lekowego "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leków Mektovi (binimetynib) i Braftovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leków Mektovi (binimetynib) i Braftovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”
2. Raport nr OT.4331.10.2019. Wniosek o objęcie refundacją leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)". Analiza weryfikacyjna