



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku
Cotellic (kobimetynib)
we wskazaniu:
czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.27.2016

Data ukończenia: 14.10.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKL	analiza kliniczna
ALAT	Aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
ALP	poziom fosfatazy alkalicznej (alkaline phosphatase level)
ALT	aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginowa (asparagine aminotransferase)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (aspartate aminotransferase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CPK	kinaza kreatynowa
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CTC	Common Toxicity Criteria
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DAB	dabrafenib
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EADO	the European Association of Dermatology Forum
EAN	the European Dermatology Forum
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	the European Organisation of Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (European Quality of Life-5 Dimensions)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy

GRADE	system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KM	Kaplan-Meier
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (Left ventricular ejection fraction)
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
MD	różnica średnich (mean difference)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	(National Comprehensive Cancer Network)
NCI	(National Cancer Institute)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)
OBS	Czas obserwacji
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OW (NFZ)	Oddział Wojewódzki (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PBAC	Australijska Agencja Ceny Technologii Medycznych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie bez progresji (progression-free survival)
PICO	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe (population, intervention, comparison, outcome)
PL	program lekowy
PPS	progresja choroby (post progression)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RK	Rada Konsultacyjna
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)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
smcQALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QTc	odstęp QT
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
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
TNM	Klasyfikacja TNM (TNM Classification of Malignant Tumours)
TRAM	trametynib
TToT	czas do zakończenia leczenia (Time to off Treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
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	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	67
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	67
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	67
12.	Kluczowe informacje i wnioski	68
13.	Źródła.....	71
14.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.08.2016r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1219.2016.2.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136
 - Wnioskowane wskazanie:
czerniak złośliwy skóry (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:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B,

02-672 Warszawa,

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.08.2016r., znak PLR.4600.1219.2016.2.BR (data wpływu do AOTMiT 11.08.2016r.), 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenia ceny urzędowej:

- Cotellic (kobimety nib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.09.2016r., znak OT.4351.27.2016.EW.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.09.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1219.2016.3.BR z dnia 29.09.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla leku Cotellic stosowanego w leczeniu czerniaka złośliwego skóry (ICD - 10 C43), [redacted], Warszawa 2016
- Analiza ekonomiczna dla leku Cotellic stosowanego w leczeniu czerniaka złośliwego skóry (ICD - 10 C43), [redacted], Warszawa 2016
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cotellic stosowanego w leczeniu czerniaka złośliwego skóry (ICD - 10 C43), [redacted], Warszawa 2016
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cotellic stosowanego w leczeniu czerniaka złośliwego skóry (ICD - 10 C43), [redacted], Warszawa 2016
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cotellic zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1219.2016.3.BR

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136
Kod ATC	L01XE38 - leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	kobimetyn b w postaci hemifumaranu kobimetynibu
Wnioskowane wskazanie	czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43)
Dawkowanie	60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę, przyjmowane w cyklach 28 dniowych przez 21 kolejnych dni po których następuje siedmiodniowa przerwa*
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kobimetynib jest odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, podawanym doustnie inhibitorem, który hamuje szlak kinazy MAP (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK) poprzez działanie skierowane na kinazy MEK1 i MEK2 (ang. mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ang. extracellular signal-regulated kinase, ERK). Tym samym, kobimetynib hamuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak MAPK poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2.

*dawkowanie wemurafenibu: 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę przez 28 dni (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg)

Źródło: ChPL Cotellic [data dostępu: 07.09.2016/data aktualizacji: 19.07.2016]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20 listopada 2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cotellic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF
Status leku sierociego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Cotellic [data dostępu: 07.09.2016/data aktualizacji: 19.07.2016]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia kobimetynibem (Cotellic) w skojarzeniu z wemurafenibem (Zelboraf) nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Poniżej przedstawiono rekomendacje dla innych leków o tych samych lub zbliżonych mechanizmach działania: monoterapii wemurafenibem (Zelboraf), monoterapii dabrafenibem (Tafinlar) oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar i Mekinist), które obecnie stosowane są w Polsce w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych. Monoterapie Zelborafem oraz Tafinlarem zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Przejrzystości, a do opinii tych przychylił się Prezes Agencji. W przypadku Zelborafu uznano jego wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z dakarbazyną z zaznaczeniem, że konieczne jest zbliżenie kosztów terapii do poziomu kosztów leczenia innymi dostępnymi w tamtym czasie terapiami innowacyjnymi. Stwierdzono brak przewagi leku Tafinlar nad lekiem Zelboraf, jednak ze względu na niższe koszty leczenia uznano zasadnym objęcie go refundacją. Negatywną opinię otrzymała terapia łączona

lekami Tafenlar oraz Mekinist, ze względu na wątpliwości co do linii leczenia we wnioskowanym programie lekowym, brak efektywności kosztowej, dostępność innych innowacyjnych opcji leczenia w omawianym wskazaniu oraz brak objęcia refundacją tej terapii w krajach o zbliżonej wartości PKB do Polski.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016, 69/2016, 70/2016, 71/2016, 72/2016, 73/2016</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafenlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametyn bem”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań COMBI-d i COMBI-v wskazują, że stosowanie dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem jest skuteczniejsze od monoterapii dabrafenibem (COMBI-d) jak również od monoterapii wemurafenibem (COMBI-v). W badaniach COMBI-d i COMBI-v stwierdzono około 30%, istotną statystycznie, redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych leczeniem skojarzonym w stosunku do monoterapii zarówno dabrafenibem jak i wemurafenibem. Wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-d wyniosło około 6 m-cy natomiast w badaniu COMBI-v nie oszacowano różnicy z powodu nie osiągnięcia mediany przeżycia w grupie leczenia skojarzonego. W badaniu Flaherty 2012 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem skojarzonym a monoterapią dabrafenibem. Leczenie skojarzone wykazało istotną przewagę nad monoterapią pod względem przeżycia wolnego od progresji we wszystkich powyższych badaniach a różnice w medianie przeżycia bez progresji wynosiły od 2,2 do 5,3 miesiąca. Leczenie skojarzone wiązało się także z poprawą jakości życia. Ponadto, profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego było zbliżony do monoterapii dabrafen bem i wemurafenibem. Jedynie pod względem częstości zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wemurafen bu.</p> <p>Rekomendacje kliniczne (PTOK 2014, NCI 2016, NCCN 2016, ESMO 2015) rekomendują stosowanie leczenia skojarzonego inh bitora BRAF z inhibitorem MEK w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF. Zidentyfikowano trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2016, pCODR 2015 oraz PTAC 2015), jednakże w rekomendacji pCODR 2015 wskazano na nieefektywność kosztową wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia nie jest finansowana w żadnym europejskim kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p> <p>Podsumowując, dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem 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 zaawansowanym czerniakiem 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 inhibitorem BRAF. 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 Mekinist (tramety n b), tabl. powl., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 Mekinist (tramety n b), tabl. powl., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafen b + tramety nib nie jest zasadne. Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafen bem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okresu obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitorem BRAF jest wręcz wątpliwa.</p> <p>Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości progu opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami. W analizie nie przedstawiono wariantu uwzględniającego rzeczywiste ceny komparatorów, dla których –jak wskazują obliczenia analityków - otrzymany wynik byłby jeszcze wyższy. Ponadto, analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku uwzględnienia wartości przeżycia całkowitego z dolnego zakresu przedziału ufnosci, nastąpiłby znaczny wzrost wartości ICUR - nawet o 230%. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach o 70,7 mln zł i 125,9 mln zł, a w przypadku uwzględnienia RSS o 12,2 mln zł i 21,4 mln zł. Należy podkreślić, że z uwagi na nieuwzględnienie rzeczywistych cen komparatorów oraz niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, rzeczywisty wpływ na budżet płatn ka może być znacznie wyższy. Proponowana terapia nie jest refundowana w żadnym kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014, 217/2014, 218/2014, 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W ramach analizy efektywności klinicznej, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu wobec wemurafenibu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, dakarbazynę. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wpływie na przeżycie całkowite (OS) pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR).</p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafen b a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu w terapii chorych na czerniaka skóry, z mutacją BRAF, stąd analizę ekonomiczną dla porównania dabrafen bu i wemurafenibu ograniczono do analizy minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. We wszystkich wariantach analizy podstawowej zastosowanie dabrafenibu w miejsce wemurafenibu generuje oszczędności (zarówno bez zastosowania RSS, jak i po uwzględnieniu RSS).</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja dabrafenibu będzie skutkowała redukcją wydatków płatn ka publicznego.</p> <p>Zidentyf kowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ponadto odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii (PBAC 2013) i z Kanady (pCODR 2013).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584 – Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591 – Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607 – Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645 w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafen bu i wemurafen bu. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafen bem a wemurafenibem we wpływie na: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR). Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafen b. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują, że terapia dabrafenibem jest tańsza od terapii wemurafenibem w ocenianym wskazaniu i generuje oszczędności dla systemu (zarówno bez instrumentu podziału ryzyka, jak i po jego uwzględnieniu).</p> <p>Finansowanie wnioskowanej technologii popiera również stanowisko polskiego eksperta klinicznego oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie dabrafenibu u chorych z czerniakiem ze stwierdzoną mutacją BRAF. Odnalezione dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafen bu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012, z dnia 26 listopada 2012 r.</p>	<p>Rada uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafen b) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, w odrębnej grupie limitowej pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych z zaawansowanym lub rozsiałym czerniakiem, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią lekową powoduje, że wyliczenia wskaźników QALY mogą być obciążone dużym błędem. Dlatego też warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ze boraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafen bem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (<i>ang. risk sharing schemes</i>).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Ze boraf (wemurafenib) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600. Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p> <p>Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu.</p> <p>Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafen bu) powinna być na zbliżonym poziomie.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry</p> <p>2) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu,</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>5) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>6) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;</p> <p>7) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; - liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; - stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych); - stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ x GGN (górną granicą normy); - aktywność AST/ALT, fosfatazy zasadowej (ALP) $\leq 3,0$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby (lub do kości w przypadku ALP); - stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leków Zelboraf i Cotellic określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>9) rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie > 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym</p> <p>10) wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, niekontrolowanej jaskry;</p> <p>11) brak istotnych obciążeń kardiologicznych: niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności krążenia NYHA ≥ 2,</p> <p>12) frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$;</p> <p>13) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie</p> <p>14) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,</p> <p>15) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</p> <p>16) brak wcześniejszego leczenia inhi bitorem BRAF</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 4) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta; 6) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.
Schemat dawkowania leku w programie	Zelboraf + Cotellic Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) 10) elektrokardiogram (EKG) 11) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); 12) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; 13) badanie tomografii komputerowej głowy lub rezonansu magnetycznego głowy 14) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 15) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy 16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 17) ocena przedmiotowa całej skóry, 18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną oceną węzłów chłonnych 19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). 20) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna); 4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf: co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania 5) badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Zelboraf i Cotellic, nie rzadziej niż co 8 tygodni; 6) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po miesiącu leczenia a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w razie wskazań klinicznych; 7) przed każdym cyklem leczenia pacjentów należy oceniać pod kątem nowych objawów dotyczących wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia. W przypadku ich wystąpienia, zalecane jest badanie okulistyczne; 8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co trzy 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 84 dni – ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 10-14 tygodni).
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wniosek o objęcie refundacją kobimetynibu w ramach terapii skojarzonej z wemurafenibem oraz uzgodniony program lekowy „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” nie ograniczają zastosowania terapii do określonej linii leczenia czerniaka, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Jednocześnie dostarczone przez wnioskodawcę analizy dotyczą wyłącznie I linii leczenia.

Na etapie uzgadniania programu lekowego w MZ do badań wykonywanych przed włączeniem do programu dodano „badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka” oraz „rezonans magnetyczny głowy”. Dodane badania nie wpływają jednak na zmianę zakresu załączonych analiz.

Szczegółowe omówienie uwag dotyczących proponowanego programu lekowego znajduje się w rozdziale 8.

W świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r., poz. 345]. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWB wnioskodawcy, kobimetynib ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej: *z uwagi na jego wskazanie (do stosowania w terapii skojarzonej), inny mechanizm działania (niż dabrafenib i wemurafenib) oraz inną skuteczność w porównaniu z dabrafenibem i wemurafenibem*. Biorąc pod uwagę powyższe, utworzenie nowej grupy limitowej w opinii analityków Agencji jest zasadne.

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. Najczęstsze mutacje w BRAF wykrywane są w około 60–80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF. 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.

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;

- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

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.

Źródło: Rutkowski 2015

Klasyfikacja

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry z 2010 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*). Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli.

Źródło: Rutkowski 2015

Tabela 6. Kliniczna diagnostyka różnicowa wczesnego i miejscowo zaawansowanego czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/ melanocyta łagodne, znamię łączące, znamię złożone • Znamiona atypowe • Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) • Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>) • Znamię Spitz • Pozaustkowa postać choroby Pageta • Tatuż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>seborrhoic keratosis</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (BCC) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żyłne • Ziarniak ropotwórczy, ziarniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>) • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębczak • Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

Źródło: AWA dla leku Keytruda (pembrolizumab)nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015

III i IV stopień zaawansowania klinicznego czerniaka

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszej AWA opisano te, które dotyczą wnioskowanego wskazania:

III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokuje chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

IV stopień - przerzuty w narządach odległych

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z poza regionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Źródło: PTOK 2014

Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie.

Źródło: Rutkowski 2015

Rokowanie

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

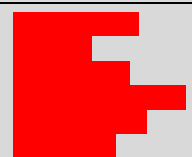
Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji BRAF a grubością ogniska pierwotnego wg skali Breslow¹. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

Źródła: Rutkowski 2015, Szczeklik 2014, AWA dla leku Opdivo (niwolumab) nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015, AWA dla leku Zelboraf (wemurafenib) nr: AOTM-OT-4351-17/2012].

Źródło: AWA Tafinlar Mekinist 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej						
NFZ	L. pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (wraz z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną:	2012	2013	2014	2015	2016*
	ipilimumab w ramach programu lekowego	-	-	51**	233	169
	dabrafenib w ramach programu lekowego	-	-	-	20***	140
	wemurafenib w ramach programu lekowego	-	165****	362	431	296
	dakarbazyne	755	698	621	604	354
	Ok. 260 chorych kwalifikowanych do leczenia w pierwszej linii Ok. 150 chorych leczonych w II lub kolejnych liniach leczenia					

*dane otrzymane od NFZ 8.09.2016 (zawierają dane do sierpnia 2016r.)

**program realizowany od czerwca 2014 r.

***program realizowany od października 2015 r.

****program realizowany od maja 2013 r.

¹ Stopień i głębokość naciekania: I ≤0,75 mm; II 0,76-1,5 mm; III 1,51-3,99 mm; IV ≥4,0 mm

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.guideline.gov
- <http://kce.fgov.be>
- 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 20.09.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK (2014) konflikt interesów: brak danych</p>	<p>Podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, gdy wcześniejsze terapie się nie powiodły.</p> <p>W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib). W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametinibem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab.</p> <p>Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Polskie wytyczne wskazują na niską skuteczność stosowania IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z IFN-α, jak również niską skuteczność immunochemioterapii.</p>
<p>NCI (NIH) 2016 konflikt interesów: brak danych</p>	<p>Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i> dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. terapia zmiany chorobowej - Talimogene laherparepvec (T-VEC) 2. immunoterapia (niwolumab, ipilimumab oraz pembrolizumab), wysokie dawki interleukiny drugiej 3. skojarzona immunoterapia: ipilimumab i niwolumab 4. inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib – inhibitory BRAF, trametinib, kobimetynib – inhibitory MEK, inhibitory c-KIT, 5. terapia skojarzona: dabrafenib i trametinib, wemurafenib i kobimetynib 6. chemioterapia, 7. lokalna terapia paliatywna.
<p>NCCN 2016 konflikt interesów: brak danych</p>	<p>W leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka skóry zaleca się</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w pierwszej linii terapii <ol style="list-style-type: none"> a. immunoterapię - monoterapię przeciwciałami anty PD-1, terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem b. terapię celowaną (w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF) – terapię dabrafenibem i trametinibem bądź wemurafenibem i kobimetynibem, monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem 2. w drugiej i następnych liniach leczenia <ol style="list-style-type: none"> a. monoterapię przeciwciałami anty PD-1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	b. terapię skojarzoną: niwolumabem i ipilimumabem, c. terapię celowaną u pacjentów z mutacją BRAF: dabrafenibem z trametynibem bądź wemurafenibem z kobimetynibem d. monoterapię wemurafenibem bądź dabrafenibem e. wysokie dawki interleukiny drugiej (IL-2) f. biochemioterapię g. leki cytotoksyczne h. w przypadku mutacji KIT – imatinib i. opiekę paliatywną w przypadku progresji choroby
NICE 2015 konflikt interesów: stwierdzono	W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (z przerzutami, nieoperacyjnym) ze stwierdzoną mutacją BRAF, rekomendowanym sposobem leczenia jest terapia wemurafenibem oraz dabrafenibem. NICE rekomenduje również stosowanie ipilimumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dakarbazyna może być stosowana w przypadku braku możliwości otrzymywania terapii celowanej lub immunoterapii.
ESMO 2015 konflikt interesów: stwierdzono	W czwartym stadium leczenia czerniaka (czerniak z przerzutami) podstawą leczenia pacjentów jest immunoterapia oraz inhibitory kinazowe. Rekomendowane jest stosowanie: <ol style="list-style-type: none"> 1. ipilimumabu – inhibitor sygnałów CTLA-4 2. przeciwciała anty PD-1 3. Selektynych inhibitorów BRAF: wemurafenibu, encorafenibu, dabrafenibu stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorami MEK: binimetynibem, kobimetynibem oraz trametynibem Zalecane jest wykonanie badania w kierunku wykrycia mutacji BRAF w celu dobrania terapii celowanej. Zalecenia dla pierwszej linii leczenia są wciąż konsultowane, jednak dla pacjentów z mutacją BRAF zalecane jest stosowanie inhibitorów BRAF i MEK.
EDF, EADO i EORTC 2012 konflikt interesów: stwierdzono	U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 zaleca się stosowanie: <ol style="list-style-type: none"> 1. wemurafenibu (inhibitor BRAF), 2. dabrafenibu (inhibitor BRAF), 3. trametynibu (inhibitor MEK), 4. leczenie skojarzone dabrafenib + trametynib. U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT zaleca się stosowanie imatinibu, który znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych we wskazaniu czerniak. U pacjentów, u których choroba nie rozwija się bądź występuje wczesna faza progresji zalecany jest ipilimumab. W sytuacji, gdy niemożliwe jest stosowanie powyższych terapii zalecane jest zastosowanie chemioterapii, której standardem jest dakarbazyna. Wytyczne zwracają uwagę na małą skuteczność oraz duży poziom toksyczności polichemioterapii. W dokumencie zawarta jest następująca informacja: „Expiry date: 09/2015”, nie znaleziono jednak nowszych rekomendacji na stronie EDF

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wymieniają inhibitory MEK, do których należy kobimetynib, w połączeniu z inhibitorami BRAF jako rekomendowane leczenie III i IV stadium czerniaka z mutacją BRAF V600, ze względu na większą skuteczność jej stosowania w porównaniu do monoterapii inhibitorami BRAF.

W najnowszych zagranicznych publikacjach (NCCN oraz NCI) jako preferowany sposób leczenia czerniaka III i IV stopnia z mutacją BRAF podaje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF z MEK. Przy braku mutacji zalecana jest immunoterapia skojarzona (ipilimumab z niwolumabem). Według rekomendacji ESMO kobimetynib powinien być stosowany w leczeniu IV stadium czerniaka nieresekcyjnego, w połączeniu z selektywnymi inhibitorami BRAF.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Uwzględniono jedną opinię eksperta, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Inhibitory BRAF (wemurafenib i dabrafenib); chemioterapia (głównie dakarbazyna) u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów BRAF; po 1 lipca 2016 monoterapia przeciwciałami anty PD-1 (niwolumab i pembrolizumab). W drugiej linii leczenia przeciwciała anty CTLA-4 (ipilimumab).

Ekspert	
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Monoterapia inhibitorami BRAF (wemurafenib lub dabrafenib) z wykluczeniem chorych dla których terapia kobimetynibem jest przeciwwskazana. Stosowanie monoterapii inhibitorami BRAF jest jednak niezgodne ze standardami postępowania klinicznego. Monoterapię inhibitorami BRAF można rozważać tylko w przypadku przeciwwskazań do leczenia skojarzonego.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Inhibitory BRAF V600 (wemurafenib i dabrafenib)
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Przeciwciała anty PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi poniżej 50% oraz medianą czasu do progresji choroby wynoszącą ok. 5 miesięcy oraz inhibitory BRAF (dabrafenib i wemurafenib) z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi powyżej 50% oraz medianami czasu do progresji choroby przekraczającymi pół roku.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Rekomendacje europejskie (ESMO 2015) obejmują: terapię opartą o inhibitory BRAF (dabrafenib, wemurafenib, encorafenib) w skojarzeniu z inhibitorami MEK (trametin b, cobimetinib, binimetin b) jak i monoterapię inhibitorami BRAF, immunoterapię przeciwciałami anty PD-1 oraz ant CTLA-4 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab) oraz kombinację anty PD-1 z anty CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem). Podobne brzmienie mają rekomendacje NCI 2016 oraz NCCN 2016

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz.79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ipilimumab,
- niwolumab (od 1.07.2016),
- pembrolizumab (od 1.07.2016),
- wemurafenib,
- dabrafenib,
- chemioterapia.

Pięć pierwszych substancji dostępnych jest w Polsce w ramach programów lekowych, które skierowane są do pacjentów z czerniakiem skóry (wemurafenib, dabrafenib) lub z czerniakiem skóry oraz błon śluzowych (ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab). Ponadto zgodnie z zapisami powyższych programów lekowych dabrafenibem oraz wemurafenibem mogą być leczeni jedynie ci chorzy, u których potwierdzono mutację BRAF V600. W ramach chemioterapii we wskazaniu czerniak refundowanych jest szereg substancji aktywnych. Spośród nich, zgodnie z danymi NFZ oraz opiniami polskich ekspertów, najczęściej stosowana jest dakarbazyna. Zgodnie z Ustawą o refundacji wszystkie ww. produkty lecznicze dostępne są dla pacjenta z poziomem odpłatności: bezpłatny. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. cen leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Dabrafenib							
Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,43	bezpłatne	0
Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71		
Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607	7 694,90	8 079,65	8 079,65		
Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07		
Wemurafenib							
Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	8 964,00	9 412,20	9 412,20	bezpłatne	0
Ipilimumab							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatne	0
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41		
Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4 ml	5909991220501	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatne	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909991220518	6 388,86	6 708,30	6 708,30		
Pembrolizumab							
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5901549325003	8 047,39	8 449,76	8 449,76	bezpłatne	0
Dakarbazylna							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. 100 mg	5909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. 1000 mg	5909991029807	151,20	158,76	158,76		
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. 200 mg	5909991029609	302,40	317,52	317,52		
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. 500 mg	5909991029708	75,60	79,38	79,38		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich anku

Linia leczenia	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analizy Agencji
I linia	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia wemurafenibem w populacji pacjentów BRAF (+) 	Wemurafen b stosowany w monoterapii jest komparatorem najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną oraz będącym refundowaną technologią opcjonalną.	Wybór zasadny.

Zgodnie z opinią ekspertów, wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków u chorych na czerniaka w Polsce komparator wybrany w analizach wnioskodawcy odpowiada praktyce klinicznej. Drugim lekiem o tym samym mechanizmie działania co wemurafenib, który jest aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest dabrafenib (DAB). Jednakże, zgodnie z danymi NFZ znaczna większość chorych stosuje aktualnie WEM, jako pierwszy lek zarejestrowany w tym wskazaniu (DAB refundowany jest dopiero od lipca 2015 r., podczas gdy WEM od marca 2013 r.). Biorąc to pod uwagę, a także fakt, że wnioskowana terapia kobimetynibem (KOB) miałaby być stosowana w połączeniu z WEM, najbardziej prawdopodobne wydaje się, że właśnie monoterapia tym lekiem zostanie zastąpiona. Niemniej jednak DAB również jest w tym przypadku technologią opcjonalną, która może zostać zastąpiona wnioskowaną terapią. W AWB wnioskodawca uwzględnił DAB jako lek, od którego przejmowane będą udziały w rynku, co w świetle powyższych rozważań należy uznać za poprawne. Warto przy tym zwrócić uwagę, że w lipcu br. w Agencji oceniana była również terapia łączona dabrafenibem i trametinibem (TRAM), której warunki refundacji oraz mechanizm działania były analogiczne jak w tym przypadku. Terapia ta uzyskała jednak negatywną opinię Agencji we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły opisano w rozdziale 3.1.1.3). Ze względu na to samo wskazanie oraz populację docelową dla KOB+WEM oraz TRAM+DAB w niniejszej AWA porównano obie terapie.

Agencja zwraca również uwagę, że w związku z tym, że PL, w ramach którego ma być refundowana terapia nie ogranicza możliwości jej zastosowania do I linii leczenia wnioskodawca powinien również przedstawić analizy porównawcze względem leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia, tj. przede wszystkim jako komparator w II linii leczenia należało przyjąć ipilimumab. Uwagi te zostały zgłoszone w ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca przychylił się do uwag Agencji i wyraził zgodę na uszczegółowienie zapisów programu lekowego i ograniczenie populacji docelowej do I linii leczenia. W związku

z tym objęcie refundacją wnioskowanej terapii wyłącznie w I linii leczenia nie powinno wpłynąć na stosowanie ipilimumabu w II linii terapii.

Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na mechanizm działania tych leków (immunoterapia anty-PD1) oraz wytyczne dotyczące praktyki klinicznej można przypuszczać, że będą stanowiły opcję terapeutyczną przede wszystkim dla chorych bez obecności mutacji BRAF. Skrótowe odniesienie do wyników tych analiz znajduje się w komentarzu do analizy klinicznej w raporcie AWA dotyczącym leków Tafinlar i Mekinist (Raport nr OT.4351.19.2016).

U niewielkiego odsetka pacjentów z czerniakiem złośliwym stosowana jest również dakarbazyna, która jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym. Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej jej skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona, a aktualnie stosowanym leczeniem z wyboru jest monoterapia inhibitorami BRAF. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że dakarbazyna nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii.

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 przedstawionej przez wnioskodawcę była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600”.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> . Komentarz: abstrakty włączano nawet, gdy nie przedstawiono informacji czy chorzy stosowali uprzednio leczenie. Kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. czerniak resekcyjny.	Brak uwag
Interwencja	<u>Kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem</u> Zalecana dawka kobimetynibu to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę. Kobimetynib jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (dni 1 do 21 – okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (dni 22 do 28 – przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
Komparator	<u>Wemurafenib</u> Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).	Niezgodny z założonymi	Powinien zostać też uwzględniony ipilimumab jako komparator stosowany w II linii leczenia, jednak po wprowadzeniu zmian do programu lekowego nie będzie on adekwatnym komparatorem (szczegóły rozdział: 8. Uwagi do zapisów programu lekowego).
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem.	n/d	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia; przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; odpowiedź na leczenie; profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe, jak i surogaty.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne do badań niewłączonych do analizy,	Brak uwag
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji; nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora)	badania w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w grupie	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie		
	Abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań opublikowanych jako pełne teksty i włączonych do analizy		
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag

Kryteria selekcji badań do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bazowały na kryteriach z powyższej tabeli w mniej szczegółowym zakresie dotyczącym punktów końcowych oraz metodyki. Skupiono się głównie na ogólnej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukano bazy informacji medycznej: Medline, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15.04.2016 r., a dla wyszukiwania w dodatkowych bazach 19.04.2016 r..

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie: konstrukcji strategii i wykorzystania haseł. Zastrzeżenia budzi użycie oznaczenia wemurafenibu „rg 7204” oraz „rg7204” jako hasła wyszukiwania dla kobimetynibu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach informacji medycznej: Medline via Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.08.2016r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli następujące badania:

- Ribas A. 2014. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600) mutated melanoma: a phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 15(9): 954-65;
- Ascierto P. 2016. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17 (9): 1248-1260.

Brak tych badań został zgłoszony piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Pierwsze z nich (Ribas 2014) jest badaniem I fazy (BRIM7) i bezpośrednio poprzedzało badanie coBRIM, tj. główne badanie, na którym opierają się przedłożone Agencji analizy. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne wyraził stanowisko w zakresie ograniczenia kryteriów programu lekowego wyłącznie do I linii leczenia, zgodnie z którym uwzględnienie tego badania jest bezzasadne (w badaniu uwzględniono pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych inhibitorami BRAF oraz tych po progresji choroby po zastosowaniu WEM). Drugie badanie (Ascierto 2016) zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku w związku z czym wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia jego wyników w analizach, jednak poinformował Agencję, że dane zawarte w tej publikacji zostały przedstawione w analizach poprzez uwzględnione dokumentu EMA 2015 oraz danych dostarczonych bezpośrednio od zamawiającego analizę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównującą terapię łączoną kobimetynibem i wemurafenibem z monoterapią wemurafenibem (coBRIM)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia i wyłączenia do badania coBRIM. Szczegółowe informacje znajdują się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 10.2.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Larkin 2014</i> (abstrakty: <i>De La Cruz-Merino 2015; Dréno 2015; Larkin 2015</i>)</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe, dwuramiennie randomizowane podwójnie zaślepienie, III fazy, typ hipotezy: superiority, Okres obserwacji: 01.2013 – 12.2017</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa KOB + WEM: <ul style="list-style-type: none"> – kobimety nib 60 mg/dz. w dniach 1-21 każdego 28 dniowego cyklu – wemurafen b: 960 mg/dz. w dniach 1-28 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • dorośli chorzy na wcześniej nieleczonym systemowo (dopuszczalne było wcześniejsze leczenie adjuwantowe, w tym immunoterapia) potwierdzonego histologicznie czerniaka nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego w III stopniu zaawansowania klinicznego lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego wykazującego mutację V600 genu BRAF, wykrytą przy pomocy łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym - PCR; • choroba mierzalna przy pomocy kryteriów RECIST wersja 1.1; • stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; • \geq3 tygodnie stabilnej choroby w przypadku chorych, u których uprzednio leczono przerzuty do mózgu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorami RAF lub MEK w wywiadzie; • radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia; • poważny zabieg chirurgiczny lub uraz w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia; • nowotwór inny niż czerniak z mutacją genu BRAF aktywny lub występujący w czasie poprzednich 3 lat • stan patologiczny siatkówki oka będący czynnikiem ryzyka neuroczuciowego odwarstwienia siatkówki, centralnej retinopatii surowiczej, niedrożności żyły siatkówki lub wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej; • inne czynniki ryzyka niedrożności żyły siatkówki; • istotne klinicznie zaburzenia czynności serca w wywiadzie; • aktywne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym • trwająca uogólniona niepoddająca się kontroli choroba o ciężkim nasileniu; • zaburzenia wchłaniania lub inne stany, mogące utrudniać wchłanianie badanych leków w wywiadzie; • kobiety w ciąży lub karmiące; • brak chęci lub brak możliwości stosowania się do procedur badania; • przyjmowanie w czasie 7 dni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie dziurawca, hiperforyny lub soku grejpfrutowego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa KOB+WEM: 247 Grupa WEM: 248</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>PFS - czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach) – ocena według badacza;</u> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>OS - czas przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach);</u> • <u>czas trwania odpowiedzi na leczenie;</u> • <u>PFS - czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (wynik ogółem) – ocena niezależnego ośrodka;</u> • <u>profil bezpieczeństwa.</u> • <u>Szybkość potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi według kryteriów RECIST*</u> • <u>zmiana wyn ku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych;</u> • <u>istotna klinicznie poprawa wyn ku według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych;</u> • <u>zgonu;</u> • <u>prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ogółem oraz ocena w podgrupach);</u> • <u>prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu (ogółem oraz ocena w podgrupach)</u> • <u>najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy;</u> • <u>zdarzenia niepożądane w podziale na grupy wiekowe;</u> • <u>zdarzenia niepożądane prowadzące o przerwanie leczenia.</u>

*uzupełniono pkt końcowy przez Agencję

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę GRADE oraz Jadada.

Oceniając badanie coBRIM zgodnie ze skalą GRADE, wnioskodawca uznał jakość wszystkich opublikowanych danych za wysoką ze względu na włączenie do analizy danych pochodzących z badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego. Wyjątkiem były abstrakty konferencyjne oraz dane otrzymane od zamawiającego, ich jakość oceniono jako średnią. W skali Jadada badanie coBRIM oceniono na 4/5.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Brak opisu metody zaślepienia, podano jedynie informację, że zaślepieno badaczy, chorych i sponsora.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Przeżycie całkowite oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy, co jest ograniczeniem wiarygodności wyników OS z tego badania (badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic w przeżyciu pacjentów).
- Do badania nie są już rekrutowani nowi pacjenci jednak badanie nie zostało jeszcze zakończone, w związku z tym nie są dostępne pełne wyniki badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- w ramach przeglądu nie odnaleziono opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych;
- nie odnaleziono także badań obserwacyjnych w populacji docelowej przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej, jednak analiza została uzupełniona o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa;
- część danych z badania coBRIM została odczytana z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi pewno ryzyko niepewności;
- ograniczenie metodyki badania coBRIM: brak opisu metody zaślepienia;
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla KOB+WEM – brak wartości SD (lub liczby chorych) umożliwiających wykonanie obliczeń bez ryzyka niepewności;
- część wyników, które nie zostały opublikowane w ramach pełnotekstowej publikacji na dzień złożenia wniosku, przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, publikacji EMA 2015 lub danych otrzymanych od zamawiającego;
- ze względu na fakt, że kobimety nib jest lekiem nowym, dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa nie są jeszcze pełne – okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) nie został opublikowany na dzień złożenia wniosku.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w większości przypadków wartości NNT lub NNH zawarte w analizie klinicznej różnią się od obliczonych przez analityków Agencji
- odnaleziono liczne błędy dotyczące niezgodnych wartości czasu obserwacji w rozdziale 6.1.2.2. oraz 6.1.2.1. analizy klinicznej wnioskodawcy, czy brak źródła dla danych dotyczących zgonów w publikacji Larkin 2014 w Tabeli 17. znajdującej się w analizie klinicznej wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W poniższym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki otrzymane dla porównania terapii wnioskowanej KOB+WEM z monoterapią WEM. Szczegółowy opis wszystkich wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

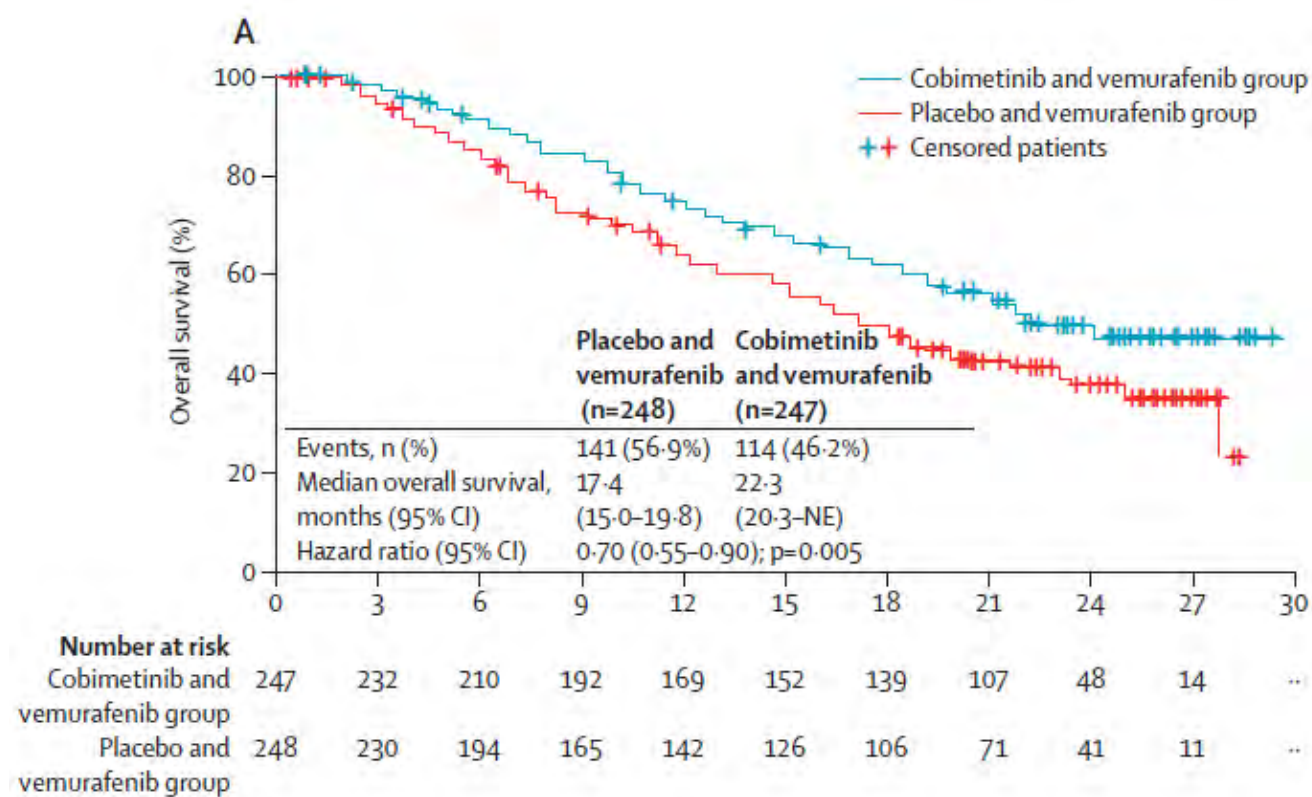
Przeżycie całkowite

Wynik hazardu względnego dotyczący przeżycia całkowitego chorych osiągnął istotność statystyczną wykazując mniejsze o 30% ryzyko zgonu w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem niż w przypadku monoterapii. Mediana czasu przeżycia w grupie terapii łączonej była większa o ok. 5 miesięcy.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – czas przeżycia całkowitego – wynik ogółem

Badanie (publikacja)	Mediana czasu obserwacji [mies.]	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)
		Mediana czasu przeżycia (zakres) [mies.]	N	Mediana czasu przeżycia (zakres) [mies.]	N	
coBRIM (Ascierto 2016)	18,5	22,3 (20,3; n/o)	247	17,4 (15,0; 19,8)*	248	0,70 (0,55; 0,90)

Wykres 1. Wynik porównania terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) z komparatorem (WEM) – czas przeżycia całkowitego (Ascierto 2016)



Dla 24-miesięcznego czasu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem niż w grupie monoterapii wemurafenibem. Wartość NNT wyniosła 10 (zakres: 6 - 63).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego – wyniki ogółem

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR	NNT
		n (%) (95%CI)	N	n (%)	N		
coBRIM (Larkin 2014)	9	200 (81,0) (75; 87)	247	181 (73,0) (65; 80)	248	1,11 (1,01; 1,22) p=0,036	13 (7; 1666)*
coBRIM (ChPL Cotellic)	12	185 (74,9) (69,3; 80,5)		156 (63) (56,8; 69,3)		1,19 (1,06; 1,34) p=0,004	9 (5; 26)*
coBRIM (Ascierto 2016)	24	119 (48,3) (41,4; 55,2)		94 (38) (31,3; 44,7)		1,18 (1,13; 1,23) p<0,001	10 (6; 63)*

* - Dane obliczone przez analityków Agencji

Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych leczonych kobimetynibem i wemurafenibem w porównaniu do grupy stosującej wemurafenib jako monoterapię. W najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 14,2 mies., wartość NNT wynosiła 9, co wskazuje na konieczność zastosowania terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem u 9 pacjentów aby wystąpił o 1 zgon mniej w porównaniu z monoterapią wemurafenibem.

Warto zwrócić uwagę na wyniki dotyczące zgonów z powodów zdarzeń niepożądanych, których częstość była większa w grupie terapii łączonej niż w grupie monoterapii WEM. Chociaż wartości RR nie uzyskały istotności statystycznej, to zarówno w ocenie ogólnej jak i w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa zgony z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w przypadku wnioskowanej terapii.

Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) –częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
coBRIM (Larkin 2014)	Zgony ogółem***	7,3 (0,5; 16,5)	34 (13,8)	247	51 (20,6)	248	0,67* (0,45; 1)* p=0,047*	15 (8; 544)*
coBRIM (EMA 2015)		14,2 (b/d)	79 (32,0)		109 (44,0)		0,73* (0,58; 0,92)* p=0,007*	9 (5; 29)*
coBRIM (Larkin 2014)	Zgony wyłącznie z powodu zdarzeń niepożądanych	7,3 (0,5; 16,5)	4** (1,6)**		1** (0,4)**		4,02* (0,45; 35,68)* p=0,212*	n/d
Zgony w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa								
coBRIM (EMA 2015)	Zgony ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	48 (20,1)	239	0,71* (0,48; 1,05)* p=0,083*	n/d
		10,7** (b/d)**	62 (25,1)	247	82 (33,3)	246	0,75* (0,57; 1)* p=0,046*	13 (7; 425)*
	Zgony ≤30 dnia przed ostatnią dawką	7,3 (0,5; 16,5)	13 (5,1)	254	20 (8,4)	239	0,61* (0,31; 1,2)* p=0,154*	n/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
		10,7** (b/d)**	13 (5,3)	247	26 (10,6)	246	0,5* (0,26; 0,95)* p=0,032*	20 (10; 179)*
	Zgony >30 dnia po podaniu ostatniej dawki	7,3 (0,5; 16,5)	23 (9,1)	254	28 (11,7)	239	0,75* (0,42; 1,34)* p=0,334*	n/d
		10,7** (b/d)**	47 (19,0)	247	53 (21,5)	246	0,86* (0,55; 1,33)* p=0,487*	n/d
	Zgon z powodu progresji choroby	7,3 (0,5; 16,5)	31 (12,2)	254	46 (19,2)	239	0,63* (0,42; 0,96)* p=0,033*	15 (8; 1122)*
		10,7** (b/d)**	54 (21,9)	247	76 (30,9)	246	0,71* (0,52; 0,96)* p=0,024*	12 (6; 78)*
	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	1 (0,4)	239	1,88* (0,17; 20,62)* p=0,605*	n/d
		10,7** (b/d)**	5 (2,0)	247	2 (0,8)	246	2,49* (0,49; 12,71)* p=0,273*	n/d
	Zgon z innych przyczyn	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,82* (0,3; 26,95)* p=0,367*	n/d
		10,7** (b/d)**	3 (1,2)	247	4 (1,6)	246	0,75* (0,17; 3,3)* p=0,7*	n/d
	Zgon z nieznanymi przyczynami	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	Nieemożliwe do obliczenia*	n/d
		10,7** (b/d)**	0 (0,0)	247	0 (0,0)	246	Nieemożliwe do obliczenia*	n/d

* - Dane obliczone przez analityków Agencji

** - Dane nie odnaleziono w podanym źródle bibliograficznym.

*** - zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej zgony były spowodowane głównie progresją choroby

Jakość życia

Ocenę jakości życia prowadzono do 1 dnia 8 cyklu leczenia (do około 28 tygodnia). Porównanie jakości życia uwarunkowanego zastosowaną terapią przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz ten ocenia ogólny stan zdrowia i stan funkcjonalny, oraz występowanie innych objawów. Za istotną klinicznie zmianę uznano zmniejszenie lub zwiększenie wyniku o 10 punktów.

W domenie oceny ogólnego stanu zdrowia i stanu funkcjonalnego w zakresie ról życiowych oraz funkcji poznawczych nie wykazano klinicznie istotnych zmian. Statystycznie istotne różnice wystąpiły natomiast w domenie funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne wykazując przewagę na korzyść grupy leczonej terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem, przy czym tylko w przypadku funkcjonowania emocjonalnego zmiany można było uznać za istotne klinicznie.

W domenie oceny objawów zaobserwowano istotną klinicznie zmianę w zakresie bezsenności oraz bólu w grupie pacjentów leczonej terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem na korzyść tej terapii. Statystycznie

istotne różnice wystąpiły również w domenie oceny objawów zmęczenia i zaparc na korzyść terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem.

Analitycy Agencji zwracają uwagę na możliwość wystąpienia niedokładności w podanych wynikach ponieważ są one szacowane na podstawie wykresów zamieszczonych na plakacie konferencyjnym (*Dréno 2015*).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) –zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej

Punkt końcowy	Badanie [czas obserwacji]	KOB+WEM		WEM		MD (95% CI)
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N	
Ogólny stan zdrowia i ocena funkcjonalności						
Ogólny stan zdrowia	coBRIM (ab.konf.Dréno 2015) [ok. 28 tyg.**]	-1,4 (23,45)	79*	-6,3 (26,73)	49*	4,90 (-4,20; 14,00) p=0,276*
Funkcjonowanie fizyczne		1,1 (17,18)		-7,4 (18,82)		8,50 (2,01; 14,99) p=0,009*
Funkcjonowanie w rolach życiowych		-1,3 (26,66)		-6,2 (31,48)		4,90 (-5,69; 15,49) p=0,346*
Funkcjonowanie emocjonalne		8,1 (18,54)		-2,6 (20,99)		10,70 (3,54; 17,86) p=0,003*
Funkcjonowanie poznawcze		-2,5 (16,34)*		-0,9 (12,59)		-1,60 (-6,64; 3,44) p=0,558*
Funkcjonowanie społeczne		4,2 (23,93)		-5,7 (25,53)		9,90 (1,02; 18,78) p=0,027*
Ocena objawów						
Zmęczenie	coBRIM (ab.konf.Dréno 2015) [ok. 28 tyg.**]	0,4 (21,45)	79*	8,8 (19,65)	49*	-8,40 (-15,66; -1,14) p=0,026*
Nudności i wymioty		-1,1 (16,17)		0,9 (12,17)		-2,00 (-6,93; 2,93) p=0,457*
Ból		-4,9 (26,73)		5,6 (21,62)		-10,50 (-18,95; -2,05) p=0,02*
Duszność		-0,9 (28,91)		4,3 (18,73)		-5,20 (-13,45; 3,05) p=0,262*
Bezsenna		-10,2 (30,79)		1,2 (23,81)		-11,40 (-20,92; -1,88) p=0,027*
Zaparcia		-5,3 (21,79)		2,9 (21,22)		-8,20 (-15,84; -0,56) p=0,037*
Biegunka		7,7 (23,04)		9,3 (23,98)		-1,60 (-10,02; 6,82) p=0,707*

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

**za okres obserwacji przyjęto około 28 tygodni – 7 pełnych cykli po 28 dni każdy oraz 1. dzień 8. cyklu leczenia

W badaniu wyszczególniono również wyniki dotyczące częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych. Istotna statystycznie różnica wystąpiła w domenie funkcjonowania społecznego oraz bezsenności wskazująca na przewagę interwencji wnioskowanej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimety nibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)			
		n [%]	N	n [%]	N						
Ogólny stan zdrowia i ocena funkcjonalności											
Ogólny stan zdrowia	coBRIM (ab.konf.Dréno 2015) ok. 28 tyg.	74 (36,3)	204	76 (37,6)	202	0,94 (0,63; 1,41)	0,96* (0,75; 1,24)*	-0,01 (-0,11; 0,08)			
						p=0,778*					
funkcjonowanie fizyczne		65 (31,9)		54 (26,7)		1,28 (0,83; 1,97)	1,19* (0,88; 1,62)*	0,05 (-0,04; 0,14)			
						p=0,257*					
Funkcjonowanie w rolach życiowych		70 (34,3)		62 (30,7)		1,18 (0,78; 1,79)	1,12* (0,84; 1,48)*	0,04 (-0,05; 0,13)			
						p=0,436*					
Funkcjonowanie emocjonalne		111 (54,4)		104 (51,5)		1,12 (0,76; 1,66)	1,06* (0,88; 1,27)*	0,03 (-0,07; 0,13)			
						p=0,555*					
Funkcjonowanie poznawcze	68 (33,3)	60 (29,7)	1,18 (0,78; 1,80)	1,12* (0,84; 1,5)*	0,04 (-0,05; 0,13)						
						p=0,431*					
Funkcjonowanie społeczne	88 (43,1)	66 (32,7)	1,56 (1,04; 2,34)	1,32* (1,03; 1,7)*	0,10 (0,01; 0,20)						
						p=0,03*; NNT=10 (95%CI: 6; 93)					
Ocena objawów											
Zmęczenie	coBRIM (ab.konf.Dréno 2015) ok. 28 tyg.	109 (53,4)	204	90 (44,6)	202	1,43 (0,97; 2,11)	1,2* (0,98; 1,47)*	0,09 (-0,01; 0,19)			
						p=0,075*					
Nudności i wymioty		57 (27,9)		45 (22,3)		1,35 (0,86; 2,12)	1,25* (0,89; 1,76)*	0,06 (-0,03; 0,14)			
						p=0,189*					
Ból	105 (51,5)	90 (44,6)	1,32 (0,89; 1,95)	1,16* (0,94; 1,42)*	0,07 (-0,03; 0,17)						
						p=0,163*					
Duszność	55 (27,0)	49 (24,3)	1,15 (0,74; 1,80)	1,11* (0,8; 1,55)*	0,03 (-0,06; 0,11)						

Punkt końcowy	Badanie	KOB+WEM		WEM		OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n [%]	N	n [%]	N			
						p=0,533*		
Bezsenna		110 (53,9)		77 (38,1)		1,90 (1,28; 2,82)	1,41* (1,14; 1,76)*	0,16 (0,06; 0,25)
						p=0,001*; NNT=7 (95%CI: 4; 17)		
Zmniejszenie łaknienia		69 (33,8)		57 (28,2)		1,37 (0,89; 2,09)	1,2* (0,9; 1,61)*	0,06 (-0,03; 0,15)
						p=0,223**		
Zaparcia		47 (23,0)		37 (18,3)		1,33 (0,82; 2,16)	1,26* (0,86; 1,85)*	0,05 (-0,03; 0,13)
						p=0,241*		
Biegunka		29 (14,2)		26 (12,9)		1,12 (0,63; 1,98)	1,1* (0,68; 1,81)*	0,01 (-0,05; 0,08)
						p=0,692*		

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Pozostałe punkty końcowe

Wyniki dotyczące porównania częstości występowania progresji choroby lub zgonu ogółem zarówno w ocenie badacza jak i niezależnego ośrodka wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej (KOB+WEM) względem komparatora (WEM). Hazard względny wyniósł 0,58, co oznacza o 42% mniejsze ryzyko progresji choroby w grupie badanej. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby lub zgonu była dłuższa w grupie KOB+WEM vs WEM o ok. 5,1 miesiąca dla najdłuższej mediany czasu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji [mies.]	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)
			Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	
Ocena według badacza							
coBRIM (Larkin 2014)	PFS ogółem	7,3	79 (32,0)	247	6,2 (5,6; 7,4)	248	0,51 (0,39; 0,68)
coBRIM (EMA 2015)	PFS ogółem	14,2	12,3 (9,5; 13,4)		7,2 (5,6; 7,5)		0,58 (0,46; 0,72)*
Ocena niezależnego ośrodka							
coBRIM (Larkin 2014)	PFS ogółem (ze stratyfikacją według rejonu geograficznego i klasyfikacji przerzutów)	7,3	11,3 (8,5; n/o)	247	6,0 (5,6; 7,5)	248	0,60 (0,45; 0,79)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji [mies.]	KOB+WEM		WEM		HR (95% CI)
			Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	PFS ogółem (bez stratyfikacji według rejonu geograficznego i klasyfikacji przerzutów)		b/d		b/d		0,61 (0,46; 0,81)

*według danych przedstawionych w EMA 2015 HR (95% CI) z datą odcięcia 16 stycznia 2015 wynosił 0,59 (0,47; 0,73)

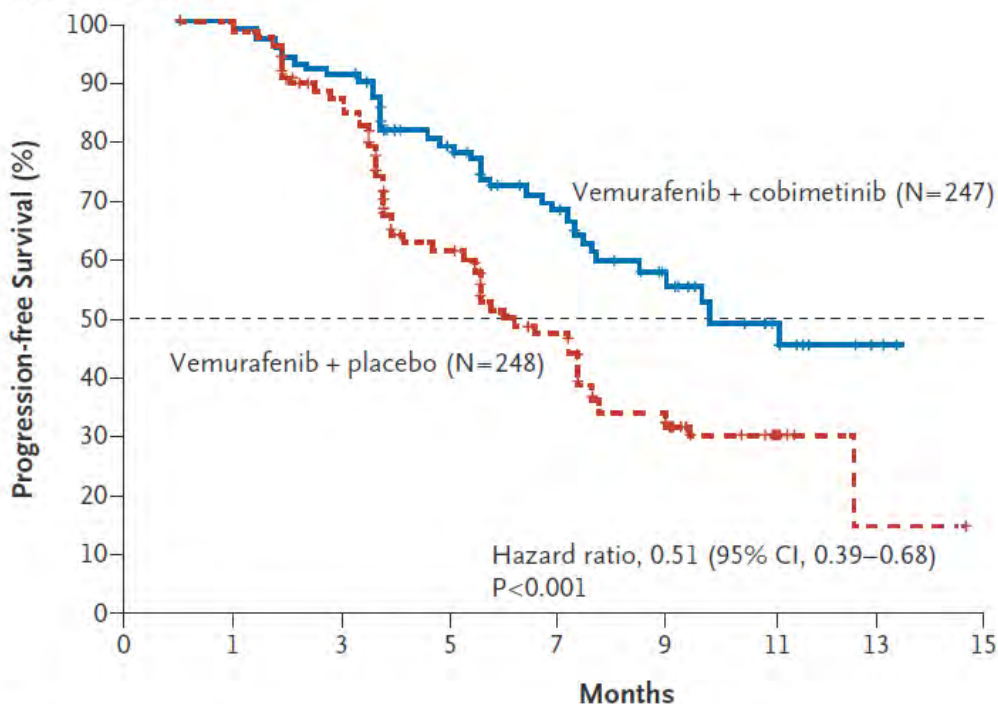
Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) –wystąpienie progresji choroby lub zgonu(PFS)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Ocena według badacza								
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PFS ogółem	9 mies.	79 (32,0)	247	128 (51,6)	248	0,62* (0,5; 0,77)* p<0,001*	6* (4; 9)*
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	PFS ogółem	12 mies.	143 (57,9)		180 (72,6)		0,8* (0,7; 0,91)* p<0,001*	7* (5; 16)*
Ocena niezależnego ośrodka								
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PFS ogółem	9 mies.	82 (33,2)	247	117 (47,2)	248	0,7 (0,56; 0,88) p=0,002	8* (5; 19)*

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Wykres 2. Wynik porównania terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) z komparatorem (WEM) – przeżycie wolne od progresji choroby i zgonu (PFS) (Larkin 2014)

A Progression-free Survival



No. at Risk

Vemurafenib + cobimetinib	238	215	152	96	46	14	3
Vemurafenib + placebo	240	200	118	68	34	12	1

Odpowiedź na leczenie

Wyniki odpowiedzi na leczenie wskazują na statystycznie istotnie częstsze występowanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u pacjentów leczonych terapią skojarzoną KOB+WEM w porównaniu z pacjentami leczonymi monoterapią WEM. W zakresie poszczególnych rodzajów odpowiedzi nie uzyskano jednak IS w przypadku odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR) oraz progresji choroby (PD). Odpowiedź częściowa (PR) występowała częściej u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii. Natomiast w przypadku stabilnej choroby (SD) wykazano statystycznie istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie interwencji niż w grupie komparatora.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – częstość występowania najlepszej odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR	NNT
			n (%)	N	n (%)	N		
Ocena według badacza								
<i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	ORR	7,3 (0,5; 16,5)	167 (67,6)**	247	111 (44,8)***	248	1,51* (1,28; 1,78)* p<0,001*	5* (4; 7)*
<i>coBRIM (EMA 2015)</i>		14,2 (0,5; 24,8)	172 (69,6)#		124 (50,0)##		1,39* (1,2; 1,62)* p<0,001*	6* (4; 9)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR	NNT
			n (%)	N	n (%)	N		
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	CR	7,3 (0,5; 16,5)	25 (10,1)	247	11 (4,4)	248	2,28* (1,15; 4,54)* p=0,019*	18* (10; 89)*
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		14,2 (0,5; 24,8)	39 (15,8)		26 (10,5)		1,51* (0,95; 2,4)* p=0,084*	nd*
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PR	7,3 (0,5; 16,5)	142 (57,5)		100 (40,3)		1,43* (1,18; 1,72)* p<0,001*	6* (4; 12)*
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		14,2 (0,5; 24,8)	133 (53,8)		98 (39,5)		1,36* (1,12; 1,65)* p=0,002*	7* (5; 5)*
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	SD	7,3 (0,5; 16,5)	49 (19,8)		105 (42,3)		0,47* (0,35; 0,63)* p<0,001*	5* (4; 7)*
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)		14,2 (0,5; 24,8)	44 (17,8)		92 (37,1)		0,48* (0,35; 0,66)* p<0,001*	6* (4; 9)*
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	PD	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,7)		25 (10,1)		0,76* (0,43; 1,35)* p=0,352*	nd*
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)	Brak CR lub PD	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)		1 (0,4)		0,33 (0,01; 8,18) p=0,502*	nd*
Ocena niezależnego ośrodka								
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	ORR	7,3 (0,5; 16,5)	139 (56,3)	247	101 (40,7)	248	1,38* (1,15; 1,66)* p<0,001*	7* (5; 15)*

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

CR – odpowiedź całkowita na leczenie

PR – częściowa odpowiedź na leczenie

SD – odchylenie standardowe

PD – progresja choroby

W ocenie badacza w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną KOB+WEM mediana czasu odpowiedzi na leczenie była dłuższa niż w grupie komparatora i wyniosła ok 13 miesięcy i 9 miesięcy odpowiednio. Wg analizy wnioskodawcy niemożliwym było określenie istotności statystycznej tych wyników.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności dla terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem (KOB+WEM) w porównaniu z komparatorem (WEM) – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		Różnica median (95% CI)
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Ocena według badacza							
<i>coBRIM</i> (Larkin 2014)		7,3 (0,5; 16,5)	n/o (9,3; n/o)	167	7,3 (5,8; n/o)	111	n/o* (b/d)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		Różnica median (95% CI)
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
<i>coBRIM</i> (Ascierto 2016)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	14,2 (0,5; 24,8)	12,98 (11,10; 16,62)*		9,23 (7,52; 12,78)**		3,75* (b/d)*
Ocena niezależnego ośrodka							
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	7,3 (0,5; 16,5)	n/o (9,5; n/o)	139	8,2 (7,5; n/o)	101	n/o* (b/d)*

*Wg danych z analizy klinicznej wnioskodawcy dla wartości nie da się ustalić istotności statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane

Istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych KOB+WEM rzadziej niż w grupie leczonej WEM występowały następujące działania niepożądane (ogółem i w 3.-4. stopniu nasilenia): rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy oraz hiperkeratoza. Częściej w grupie leczonej interwencją niż komparatorem występowały (ogółem i w 3.-4. stopniu nasilenia): hipofosfatemia, biegunka, nadwrażliwość na światło, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej oraz zwiększone stężenie AspAT. Ponadto ogółem częściej występowały: chorioretinopatia, niewyraźne widzenie, nadciśnienie, nudności, wymioty zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej. Częściej występujące działania w 3.-4. stopniu nasilenia to: odwodnienie, gorączka oraz zwiększone stężenie ALAT.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Częstość występowanie działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
			n (%)*	N	n (%)*	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Niedokrwistość	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	17 (7,1)	239	1,44* (0,8; 2,58)* p=0,223*	nd
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		5 (2,1)		0,56* (0,14; 2,34)* p=0,43*	nd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Rak podstawnokomórkowy	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	5 (2,1)	239	2,07* (0,73; 5,87)* p=0,171*	nd
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		5 (2,1)		2,07* (0,73; 5,87)* p=0,171*	nd
	Rak kolczystokomórkowy skóry	Ogółem		8 (3,1)		27 (11,3)		0,28* (0,13; 0,6)* p=0,001*	NNT=13* (8; 28)*
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		27 (11,3)		0,21* (0,09; 0,5)* p<0,001*	NNT=12* (8; 23)*
	Rogowiak kolczystokomórkowy	Ogółem		3 (1,2)		20 (8,4)		0,14* (0,04; 0,47)* p=0,001*	NNT=14* (10; 30)*
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		20 (8,4)		0,14* (0,04; 0,47)* p=0,001*	NNT=14* (10; 30)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>coBRIM</i> (EMA 2015)	Odwodnienie	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	3 (1,3)	239	3,45* (0,97; 12,22)* p=0,055*	NNH=33* (17; 496)*
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		12,24 (0,69; 216,02) p=0,087*	NNH=43* (23; 292)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
				n (%)*	N	n (%)*	N		
	Hipofosfatemia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	11 (4,3)	254	2 (0,8)	239	5,18 (1,16; 23,11) p=0,031 IS*	NNH=29* (16; 136)*
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		12,24 (0,69; 216,02) p=0,087*	nd
	Hiponatremia	Ogółem		11 (4,3)		3 (1,3)		3,45* (0,97; 12,22)* p=0,055*	NNH=33* (17; 496)*
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		2 (0,8)		2,82* (0,58; 13,85)* p=0,201*	nd
	Hiperglikemia	Ogółem		8 (3,1)		3 (1,3)		2,51* (0,67; 9,35)* p=0,17*	nd
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		0 (0,0)		6,59 (0,34; 126,88) p=0,212*	nd
Zaburzenia oka									
coBRIM (EMA 2015)	Chorioretinopatia	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	31 (12,2)	254	2 (0,8)	239	14,58* (3,53; 60,28)* p<0,001*	NNH=9* (7; 14)*
		3.-4. stopnia		2 (0,8)		0 (0,0)		4,71* (0,23; 97,52)* p=0,317*	nd
	Niewyraźne widzenie	Ogółem		24 (9,4)		5 (2,1)		4,52* (1,75; 11,65)* p=0,002*	NNH=14* (31; 9)*
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		Not estimable*	nd
	Odwarstwienie siatkówki	Ogółem		21 (8,3)		0 (0,0)		40,47* (2,47; 664,4)* p=0,01*	NNH=13* (21; 9)*
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		0 (0,0)		12,24 (0,69; 216,02)* p=0,087*	NNH=43* (23; 292)*
	Upośledzenie widzenia	Ogółem		8 (3,1)		0 (0,0)		16 (0,93; 275,7)* p=0,056*	NNH=32* (19; 115)*
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		Not estimable*	nd
Zaburzenia naczyniowe									
coBRIM (EMA 2015)	Nadciśnienie	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	36 (14,2)	254	20 (8,4)	239	1,69* (1,01; 2,84)* p=0,046*	NNH=18* (9; 382)*
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		8 (3,3)		1,29* (0,53; 3,16)* p=0,572*	nd
	Krwotok	Ogółem		26 (10,2)		15 (6,3)		1,63* (0,89; 3)* p=0,116*	nd
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		2 (0,8)		1,41* (0,24; 8,37)* p=0,704*	nd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
coBRIM (EMA 2015)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	2 (0,8)	239	1,41* (0,24; 8,37)* p=0,704*	nd
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		0 (0,0)		Peto: Not estimable*	nd
Zaburzenia żołądka i jelit									
coBRIM (EMA 2015)	Biegunka	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	145 (57,1)	254	67 (28,0)	239	2,04* (1,62; 2,56)* p<0,001*	NNH=4* (3; 5)*
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		0 (0,0)		31,06* (1,87; 514,84)* p=0,016*	NNH=16* (11; 32)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)				
				n (%)*	N	n (%)*	N						
coBRIM (EMA 2015)	Nudności	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	100 (39,4)	254	58 (24,3)	239	1,62* (1,24; 2,13)* p<0,001*	NNH=7* (5; 15)*				
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94* (0,19; 4,62)* p=0,94*	nd				
coBRIM (EMA 2015)	Wymioty	Ogółem		54 (21,3)		29 (12,1)		1,75* (1,16; 2,65)* p=0,008*	NNH=11* (7; 39)*				
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94* (0,19; 4,62)* p=0,94*	nd				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej													
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość na światło	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	105 (41,3)	254	75 (31,4)	239	1,32* (1,04; 1,67)* p=0,02*	NN=11* (6; 67)*				
		3.-4. stopnia		8 (3,1)		0 (0,0)		16 (0,93; 275,7)* p=0,056*	NNH=33* (19; 115)*				
	Wysypka	Ogółem		100 (39,4)		87 (36,4)		1,08* (0,86; 1,36)* p=0,498*	nd				
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		13 (5,4)		1,16* (0,57; 2,36)* p=0,685*	nd				
	Wysypka grudkowo-płamista	Ogółem		39 (15,4)		39 (16,3)		0,94* (0,63; 1,41)* p=0,77*	nd				
		3.-4. stopnia		16 (6,3)		13 (5,4)		1,16* (0,57; 2,36)* p=0,685*	nd				
	Zapalenie skóry podobne do trądziku	Ogółem		34 (13,4)		22 (9,2)		1,45* (0,88; 2,41)* p=0,147*	nd				
		3.-4. stopnia		6 (2,4)		5 (2,1)		1,13* (0,35; 3,65)* p=0,839*	nd				
	Hiperkeratoza	Ogółem		26 (10,2)		70 (29,3)		0,35* (0,23; 0,53)* p<0,001*	NNT=6* (4; 9)*				
		3.-4. stopnia		0 (0,0)		5 (2,1)		0,09 (0; 1,54)* p=0,095*	NNT=48* (25; 816)*				
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
	coBRIM (EMA 2015)	Gorączka		Ogółem		7,3 (0,5; 16,5)		67 (26,4)	254	53 (22,2)	239	1,19* (0,87; 1,63)* p=0,279*	Nd
3.-4. stopnia			6 (2,4)	0 (0,0)	12,24 (0,69; 216,02)* p=0,087*		NNH=43* (23; 292)*						
Dreszcze		Ogółem	21 (8,3)	13 (5,4)	1,52* (0,78; 2,97)* p=0,22*		nd						
		3.-4. stopnia	0 (0,0)	0 (0,0)	Peto OR: Niemożliwe do obliczenia*		nd						
Badania diagnostyczne													
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	77 (30,3)	254	8 (3,3)	239	9,06* (4,47; 18,35)* p<0,001*	NNH=4* (4; 5)*				
		3.-4. stopnia		26 (10,2)		0 (0,0)		49,88 (3,06; 813,99)* p=0,006*	NNH=10* (8; 16)*				
	Zwiększone stężenie ALAT	Ogółem		62 (24,4)		44 (18,4)		1,33* (0,94; 1,87)* p=0,108*	nd				
		3.-4. stopnia		29 (11,4)		15 (6,3)		1,82* (1; 3,31)* p=0,05*	NNH=20** (10; 602)				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
				n (%)*	N	n (%)*	N		
	Zwiększone stężenie AspAT	Ogółem		57 (22,4)		32 (13,4)		1,68* (1,13; 2,49)* p=0,01*	NNH=12* (7; 43)*
		3.-4. stopnia		21 (8,3)		5 (2,1)		3,95* (1,51; 10,31)* p=0,005*	
	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem		44 (17,3)		41 (17,2)		1,01* (0,69; 1,49)* p=0,961*	nd
		3.-4. stopnia		31 (12,2)		24 (10,0)		1,22* (0,74; 2,01)* p=0,447*	
	Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej	Ogółem		36 (14,2)		20 (8,4)		1,69* (1,01; 2,84)* p=0,046*	NNH=18* (9; 382)*
		3.-4. stopnia		11 (4,3)		5 (2,1)		2,07* (0,73; 5,87)* p=0,171	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Ogółem		21 (8,3)		8 (3,3)		2,47 (1,12; 5,47) p=0,026	NNH=21* (12; 120)*
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (0,19; 4,62) p=0,94	
	Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	Ogółem		21 (8,3)		15 (6,3)		1,32 (0,7; 2,49) p=0,398	nd
		3.-4. stopnia		3 (1,2)		3 (1,3)		0,94 (l: 0,19; 4,62) p=0,94	

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane

Pośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzenia ogółem, odwodnienie oraz odwarstwienie siatkówki występowały statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną kobimetynibem i wemurafenibem niż w grupie pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
coBRIM (EMA 2015)	Ogółem	7,3 (0,5; 16,5)	75 (29,5)	254	60 (25,1)	239	1,18* (0,88; 1,57)* p=0,273*	nd
		10,7 (b/d)	85 (34,4)	247	64 (26,0)	246	1,32* (1,01; 1,74)* p=0,044*	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
coBRIM (EMA 2015)	Zapalenie płuc	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	2 (0,8)	239	0,94* (0,13; 6,63)* p=0,951*	nd
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	3 (1,2)	246	1,33* (0,3; 5,87)* p=0,708*	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
coBRIM (EMA 2015)	Rogowiak kolczystokomórkowy	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	3 (1,3)	239	0,13 (0,01; 2,59)* p=0,184*	nd
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	0,14 (0,01; 2,74)* p=0,196*	
Zaburzenia układu immunologicznego								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N		
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	6,59 (0,34; 126,88)* p=0,212*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	6,97 (0,36; 134,26)* p=0,198*	nd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
coBRIM (EMA 2015)	Odwodnienie	7,3 (0,5; 16,5)	5 (2,0)	254	0 (0,0)	239	10,35 (0,58; 186,23)* p=0,113*	NNH=51* (27; 1059)*
		10,7 (b/d)	5 (2,0)	247	0 (0,0)	246	10,96 (0,61; 197,07)* p=0,104*	NNH=50* (26; 929)*
Zaburzenia układu nerwowego								
coBRIM (EMA 2015)	Drgawki	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)	254	0 (0,0)	239	6,97* (0,14; 351,67)* p=0,332*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	7,42* (0,77; 71,66)* p=0,083*	nd
Zaburzenia oka								
coBRIM (EMA 2015)	Odwartwienie siatkówki	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	7,02* (0,73; 67,88)* p=0,092*	nd
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	0 (0,0)	246	7,45* (1,04; 53,21)* p=0,045*	NNH=62* (30; 748)*
	Chorioretinopatia	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	7,02* (0,73; 67,88)* p=0,092*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	7,42* (0,77; 71,66)* p=0,083*	nd
Zaburzenia serca								
coBRIM (EMA 2015)	Migotanie przedsionków	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	7,02* (0,73; 67,88)* p=0,092*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	1 (0,4)	246	2,99* (0,31; 28,53)* p=0,342*	nd
	Wysiłek osierdziowy	7,3 (0,5; 16,5)	1 (0,4)*	254	1 (0,4)	239	0,94* (0,06; 14,96)* p=0,966*	nd
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	0,13* (0,01; 1,29)* p=0,082*	nd
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
coBRIM (EMA 2015)	Wysiłek z opłucnej	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	3 (1,3)	239	0,13 (0,01; 2,59)* p=0,184*	nd
		10,7 (b/d)	0 (0,0)	247	3 (1,2)	246	0,14 (0,01; 2,74)* p=0,196*	nd
Zaburzenia żołądka i jelit								
coBRIM (EMA 2015)	Biegunka	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	0 (0,0)	239	6,59 (0,34; 126,88)* p=0,212*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	0 (0,0)	246	6,97 (0,36; 134,26)* p=0,198*	nd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N		
coBRIM (EMA 2015)	Wysypka	7,3 (0,5; 16,5)	4 (1,6)	254	1 (0,4)	239	3,76* (0,42; 33,43)* p=0,234*	nd
		10,7 (b/d)	4 (1,6)	247	1 (0,4)	246	3,98* (0,45; 35,39)* p=0,215*	nd
	Wysypka grudkowo- plamista	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	2 (0,8)	239	1,41* (0,24; 8,37)* p=0,704*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,49* (0,25; 8,86)* p=0,659*	nd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
coBRIM (EMA 2015)	Gorączka	7,3 (0,5; 16,5)	6 (2,4)	254	3 (1,3)	239	1,88* (0,48; 7,44)* p=0,367*	nd
		10,7 (b/d)	7 (2,8)	247	3 (1,2)	246	2,32* (0,61; 8,88)* p=0,218*	nd
Badania diagnostyczne								
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone stężenie ALAT	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,82* (0,3; 26,95)* p=0,367*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,49* (0,25; 8,86)* p=0,659*	nd
	Zwiększone stężenie AspAT	7,3 (0,5; 16,5)	3 (1,2)	254	1 (0,4)	239	2,82* (0,3; 26,95)* p=0,367*	nd
		10,7 (b/d)	3 (1,2)	247	2 (0,8)	246	1,49* (0,25; 8,86)* p=0,659*	nd

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

W badaniu coBRIM wyróżniono także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, i tak wśród pacjentów leczonych terapią łączoną kobimetynibem i wemurafenibem statystycznie istotnie rzadziej występował pierwotny nowotwór złośliwy skóry (w medianie okresu obserwacji 7,3 mies. oraz 14,2 mies.) oraz pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skórny (w medianie okresu obserwacji 7,3 mies.). Natomiast znamienne statystycznie częściej występowały: retinopatia surowicza, nadwrażliwość na światło o co najmniej trzecim stopniu nasilenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej drugim stopniu nasilenia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej trzecim stopniu nasilenia (w medianach okresu obserwacji 7,3 mies. oraz 14,2 mies.), oraz zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej trzecim stopniu nasilenia przy medianie okresu obserwacji 14,2 mies.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
coBRIM (EMA 2015)	Pierwotny nowotwór złośliwy skóry	7,3 (0,5; 16,5)	21 (8,3)	254	47 (19,7)	239	0,42* (0,26; 0,68)* p<0,001*	NNT=9* (6; 19)*
		14,2 (0,5; 24,8)	26 (10,5)	247	53 (21,5)	246	0,49* (0,32; 0,75)* p=0,001*	NNT=10* (6; 22)*
coBRIM (EMA 2015)	Pierwotny nowotwór złośliwy inny niż skórny	7,3 (0,5; 16,5)	2 (0,8)	254	10 (4,2)	239	0,19* (0,04; 0,85)* p=0,03*	NNT=30* (17; 158)*
		14,2 (0,5; 24,8)	5 (2,0)	247	8 (3,3)	246	0,62* (0,21; 1,88)* p=0,4*	nd
Zaburzenia oka								

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (zakres) [mies.]	KOB+WEM		WEM		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N		
coBRIM (EMA 2015)	Retinopatia surowicza	7,3 (0,5; 16,5)	61 (24,0)	254	5 (2,1)	239	11,48* (4,69; 28,08)* p<0,001*	NNH=5* (4; 7)*
		14,2 (0,5; 24,8)	63 (25,5)	247	7 (2,8)	246	8,96* (4,19; 19,18)* p<0,001*	NNH=5* (4; 6)*
	Zakrzep żyły siatkówki	7,3 (0,5; 16,5)	0 (0,0)	254	0 (0,0)	239	Niemożliwe do obliczenia*	nd
		14,2 (0,5; 24,8)	1 (0,4)	247	1 (0,4)	246	1* (0,06; 15,83)* p=0,998*	nd
coBRIM (EMA 2015)	Inne zaburzenia oka o co najmniej 2. stopniu nasilenia (bez uwzględnienia zakrzepu żyły głównej i retinopatii surowiczej)	7,3 (0,5; 16,5)	19 (7,5)	254	16 (6,7)	239	1,12* (0,59; 2,12)* p=0,734*	nd
		14,2 (0,5; 24,8)	25 (10,1)	247	20 (8,1)	246	1,24* (0,71; 2,18)* p=0,444*	nd
coBRIM (EMA 2015)	Nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	8 (3,1)	254	0 (0,0)	239	16* (0,93; 275,7)* p=0,056*	NNH=32* (19; 115)*
		14,2 (0,5; 24,8)	9 (3,6)	247	0 (0,0)	246	18,92* (1,11; 323,35)* p=0,042*	NNH=28* (17; 85)*
Zaburzenia serca								
coBRIM (EMA 2015)	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	17 (6,7)	254	7 (2,9)	239	2,29* (0,96; 5,41)* p=0,06*	NNH=27* (14; 4891)*
		14,2 (0,5; 24,8)	21 (8,5)	247	9 (3,7)	246	2,32* (1,09; 4,97)* p=0,03*	NNH=21* (12; 155)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
coBRIM (EMA 2015)	Wysypka	7,3 (0,5; 16,5)	41 (16,1)	254	38 (15,9)	239	1,02* (0,68; 1,52)* p=0,942*	nd
		14,2 (0,5; 24,8)	40 (16,2)	247	40 (16,3)	246	1* (0,67; 1,49)* p=0,984*	nd
Badania diagnostyczne								
coBRIM (EMA 2015)	Zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	52 (20,5)	254	36 (15,1)	239	1,36* (0,92; 2)* p=0,12*	nd
		14,2 (0,5; 24,8)	53 (21,5)	247	36 (14,6)	246	1,47* (1; 2,15)* p=0,051*	NNH=15* (8; 1620)*
	Wydłużenie odcinka QTc o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	4 (1,6)	254	4 (1,7)	239	0,94* (0,24; 3,72)* p=0,931*	nd
		14,2 (0,5; 24,8)	4 (1,6)	247	4 (1,6)	246	1* (0,25; 3,94)* p=0,995*	nd
	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia	7,3 (0,5; 16,5)	26 (10,2)	254	1 (0,4)	239	24,46* (3,35; 178,88)* p=0,002*	NNH=11* (8; 17)*
		14,2 (0,5; 24,8)	28 (11,3)	247	1 (0,4)	246	27,89* (3,82; 203,36)* p=0,001*	NNH=10* (7; 15)*

*Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Na niekorzyść terapii przemawiają zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3. lub wyższym w grupie pacjentów leczonej terapią łączoną kobimety nibem i wemurafenibem niż w grupie leczonej monoterapią wemurafenibem. Odwodnienie stwierdzono tylko w grupie interwencji, a różnica osiągnęła istotność statystyczną. Istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji w porównaniu z grupą komparatora stwierdzono występowanie centralnej retinopatii surowiczej ogółem, stopnia pierwszego, drugiego i trzeciego, chorioretinopatia ogółem, pierwszego oraz drugiego stopnia, odwarstwienie siatkówki ogółem, w 1., 2., 3. oraz w ≥ 3 oraz odwarstwienie siatkówki ogółem. Epizody nadciśnienia ogółem występowały statystycznie częściej w grupie interwencji w porównaniu z grupą komparatora. Biegunka (ogółem oraz 1., 3.,

oraz ≥ 3), nudności (ogółem oraz 1. stopnia) oraz wymioty (ogółem oraz 1. stopnia) występowały statystycznie częściej w grupie interwencji. Istotnie statystycznie różnice wskazują na większe prawdopodobieństwo wystąpienia nadwrażliwości na światło (ogółem, stopnia 3. oraz ≥ 3). W grupie interwencji istnieje statystycznie istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zwiększonego stężenia kinazy kreatynowej (ogółem, w stopniu 1., 2., 3., 4., ≥ 3 oraz 3.-4.), zwiększonego stężenia ALAT (ogółem oraz w stopniu 3 i ≥ 3), zwiększonego stężenia fosfatazy zasadowej ogółem, zwiększonego stężenia AspAT (ogółem, w stopniu 3., 3.-4., oraz ≥ 3) oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej (2. stopnia).

Na korzyść terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem przemawia fakt że, w grupie interwencji u pacjentów rzadziej stwierdzano wystąpienie brodawczaka skóry. Statystycznie istotnie rzadziej stwierdzano u pacjentów raka kolczystokomórkowego skóry oraz rogowiaka kolczystokomórkowego skóry ogółem, w stopniu trzecim oraz w stopniu ≥ 3 w grupie leczonej interwencją niż w grupie komparatora. Zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia łysienia (ogółem oraz stopnia 1. i 2.), hiperkeratozy (ogółem oraz w stopniu 1., 2., 3. oraz ≥ 3) i rogowacenia mieszkowego ogółem. W grupie pacjentów leczonych interwencją ból kończyn ogółem występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie interwencji niż w grupie komparatora. W ramach wyników badań u pacjentów leczonych terapią łączoną kobimetynibem i wemurafenibem istnieje statystycznie istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny we krwi.

Szczegółowe dane przedstawione są w rozdziale 6.2.4. analizy klinicznej wnioskodawcy.

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, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Informacje na podstawie ChPL Cotellic:

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$):

- niedokrwistość,
- retinopatia surowicza, nieostre widzenie
- nadciśnienie, krwotok,
- biegunka, nudności, wymioty,
- nadwrażliwość na światło, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, trądzikowe zapalenie skóry, hiperkeratoza,
- gorączka, dreszcze,
- zwiększenie aktywności CPK we krwi, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności ALP we krwi.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

- rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy,
- odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglikemia,
- zaburzenia widzenia,
- zapalenie płuc,
- zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieznana jest skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej wemurafenibem i preparatem Cotellic u pacjentów z przerzutami do mózgu.

U pacjentów stosujących inhibitory MEK obserwują się retinopatię surowiczą. Zgłaszane przypadki obejmowały zazwyczaj chorioretinopatię i odwarstwienie siatkówki. Po przerwaniu terapii bądź redukcji dawki większość zdarzeń obserwowanych ustępowało lub ulegało redukcji do postaci bezobjawowej.

Zaburzenia czynności lewej komory – u pacjentów stosujących Cotellic odnotowano zmniejszenie LVEF w porównaniu do stanu wyjściowego. Opanowanie zmniejszenia LVEF może nastąpić przez zmniejszenie dawki leku, wstrzymanie bądź zakończenie leczenia.

W czasie stosowania terapii skojarzonej wemurafenibem i preparatem Cotellic parametry laboratoryjne określające czynności wątroby mogą być nieprawidłowe. W zależności od wyników pacjenta, dawkę leku Cotellic należy obniżyć bądź wstrzymać/zaprzestać leczenia.

U pacjentów stosujących Cotellic odnotowywano ciężkie przypadki biegunki. W przypadku wystąpienia biegunki należy stosować środki przeciwbiegunkowe i leczenie podtrzymujące. W przypadku utrzymywania się ciężkiej biegunki należy wstrzymać leczenie aż do złagodzenia objawów.

W trakcie przyjmowania leku Cotellic należy unikać przyjmowania inhibitorów CYP3A.

U pacjentów może również wystąpić wydłużenie odstępu QT.

Lek Cotellic zawiera laktozę. Pacjenci z wrodzoną dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy powinni skonsultować z lekarzem bezpieczeństwo stosowania leku.

Informacje ze stron URPL, EMA oraz FDA

Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kobimetynibu. Na stronie EMA znaleziono *Risk Management Plan* dla leku Cotellic, który „wyszczególnia środki, które należy mieć na uwadze, by zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie leku Cotellic”. FDA na swojej stronie wymienia działania niepożądane dla leku Cotellic, a także informuje, że nie ma potrzeby dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z lekkimi, średnimi bądź ciężkimi zaburzeniami wątroby.

4.3. Komentarz Agencji

AKL wnioskodawcy zawiera analizy HTA dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej tylko w I linii leczenia. W związku z informacją zawartą w odpowiedzi na pismo o numerze PLR.4600.1216.2016.3.BR jako odpowiedzi na uwagi do analiz firma Roche przychyliła się do stanowiska Agencji i wyraża zgodę na uszczegółowienie zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych do I linii leczenia.

Dodatkowe ograniczenia AKL polegają na niewielkiej liczbie dostępnych badań i braku długookresowych badań dotyczących wnioskowanej technologii. W przeprowadzonej analizie udowodniona została efektywność eksperymentalna terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem w zakresie istotnych klinicznie parametrów jakości życia i OS, a także pozostałych parametrów – PFS i odpowiedzi na leczenie. Na uwagę zasługują jednak szerokie zakresy przedziałów ufności dla części z wyznaczonych parametrów EBM (tj. NNT dla OS wyniosło 6 - 63, NNT dla zgonów ogółem w populacji dot. oceny bezpieczeństwa 7 - 425), co wskazuje na niską precyzję oszacowań. Warto jednak zwrócić uwagę, na brak wyników badań obserwacyjnych, wykazujących efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym długookresowych badań przeprowadzonych na dużej populacji chorych.

Częstość zgonów z powodów zdarzeń niepożądanych była większa w grupie terapii łączonej niż w grupie monoterapii WEM. Mimo że, wartości RR nie uzyskały istotności statystycznej, w ocenie ogólnej jak i w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa zgony z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w przypadku terapii kobimetynibem i wemurafenibem.

Analicy Agencji zwrócili uwagę na liczne błędy, wynikające z braku uważności przy sporządzaniu analizy wnioskodawcy, takich jak niezgodne wartości czasu obserwacji w rozdziale 6.1.2.2. oraz 6.1.2.1. analizy klinicznej wnioskodawcy, czy brak źródła dla danych dotyczących zgonów w publikacji Larkin 2014 w tabeli 17. znajdującej się w analizie klinicznej wnioskodawcy. Błędy te stanowią ograniczenie wiarygodności analizy złożonej przez wnioskodawcę. Ponadto, Agencja zwraca uwagę, że w zakresie oceny punktów dotyczących oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 istnieje możliwość wystąpienia niedokładności w podanych wynikach ponieważ są one szacowane na podstawie wykresów zamieszczonych na plakacie konferencyjnym (*Dréno 2015*).

Ze względu na niedawną ocenę Agencji dotyczącą terapii łączonej lekami dabrafenib i trametynib, które znajdują zastosowanie w tej samej populacji co wnioskowana oraz mają ten sam mechanizm działania analicy Agencji postanowili przedstawić skrótowo dane dotyczące skuteczności tych leków pochodzące z analizy weryfikacyjnej (OT.4351.19.2016).

Dla porównania terapii KOB+WEM z WEM, mediana OS zwiększyła się o 4,9 miesiąca (HR=0,70). Dla najbardziej zbliżonego czasu obserwacji (mediana=20 miesięcy dla DAB+TRAM i 16 dla DAB) odpowiednia mediana OS w przypadku leczenia DAB+TRAM vs. DAB wydłużyła się o 6,4 miesiąca (HR=0,714 IS).

Metaanaliza danych z kwestionariusza EORTC-QLG-C30 dla porównania terapii łączonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią BRAF wykazała istotną statystycznie i klinicznie (za wyjątkiem domeny pamięci i koncentracji) przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią w skali funkcjonalnej w ostatnim dostępnym pomiarze oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia, bólu i bezsenności w grupie terapii skojarzonej. Podczas progresji wykazano istotną statystycznie poprawę funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia, bólu i bezsenności. W celu porównania wyników analiz analitycy Agencji przyjęli próg istotności klinicznej zmiany dla kobimetynibu i wemurafenibu w wysokości 5 punktów (w domenie jakości życia dla pacjentów leczonych kobimetynibem i wemurafenibem wynik osiąga istotność kliniczną przy zmianie o co najmniej 10 punktów, a w badaniu dla pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem przy zmianie o co najmniej 5 punktów). Zgodnie z tym założeniem terapia skojarzona kobimetynibem i wemurafenibem powoduje istotną statystycznie i klinicznie poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego oraz społecznego przy jednoczesnym zmniejszeniu uczucia zmęczenia, bólu, bezsenności i występowania zaparć. W celu porównania czasu wolnego od progresji choroby analitycy uwzględnili wyniki dla czasu obserwacji 14,1 miesiąca dla TRAM+DAB (Flaherty 2012) oraz 14,2 miesiąca dla KOB+WEM (EMA 2015). Różnice czasu PFS wynoszą odpowiednio 3,6 miesiąca oraz 5,1 miesiąca, w obu przypadkach z istotną statystycznie przewagą na rzecz każdej z tych interwencji względem monoterapii BRAF. Dla tych samych czasów obserwacji porównano czas trwania odpowiedzi na leczenie i tak dla terapii dabrafenibem i trametynibem wyniósł 4,9 miesiąca, a dla terapii kobimetynibem i wemurafenibem 3,75 miesiąca.

W opinii analityków, obydwie technologie wykazują podobną skuteczność w terapii nieresekcyjnego bądź przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analitycy nie znaleźli również żadnych ostrzeżeń opublikowanych przez międzynarodowe źródła, zarówno dla kobimetynibu jak i trametynibu.

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 opłacalności stosowania w Polsce kobimetynibu (Cotellic) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF, finansowanego w programie lekowym w ramach wykazu leków refundowanych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. KOB stosowaną w skojarzeniu z WEM porównywano z technologią aktualnie refundowaną w ramach programu lekowego u chorych z BRAF+, tj. WEM stosowanym w monoterapii.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), perspektywę wspólną (NFZ+pacjenta) oraz perspektywę społeczną (nie przedstawiono w ramach niniejszej AWA).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat).

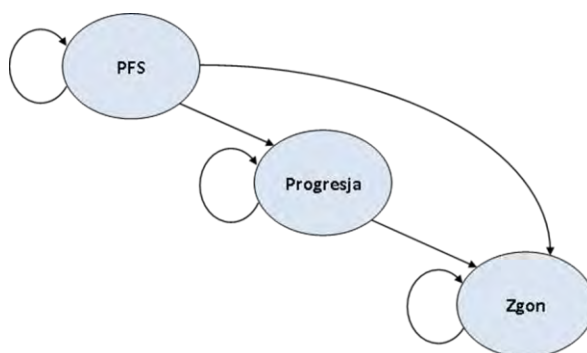
Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

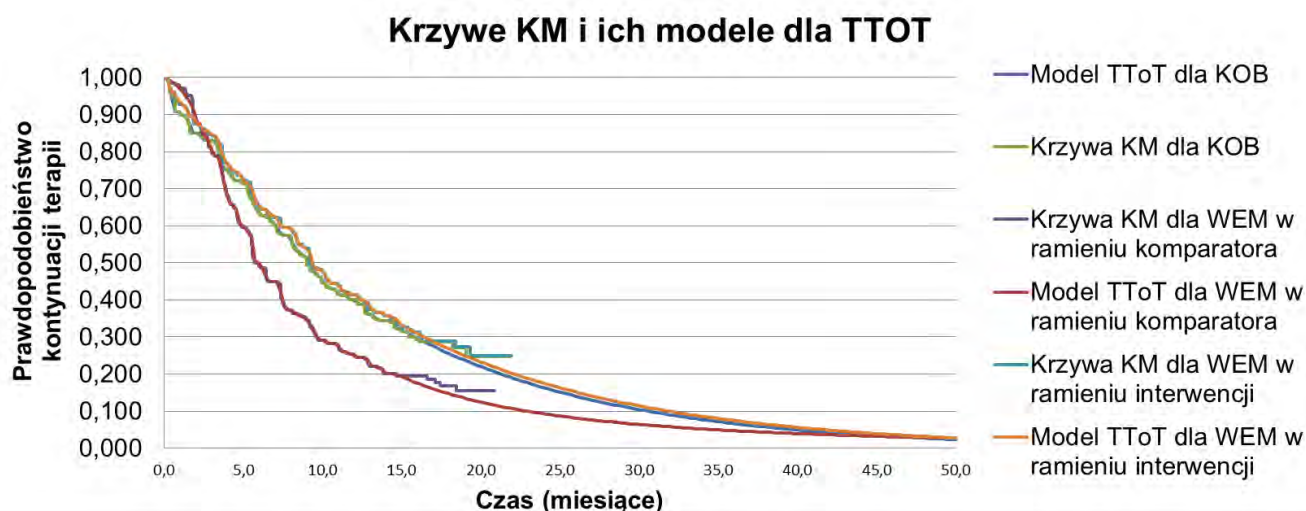
Wykorzystano niejednorodny model Markowa wykonany w programie MS Excel 2010. Uwzględniono trzy stany kliniczne, tj. brak progresji choroby (PFS), progresja choroby (PPS) oraz zgon. Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach tygodniowych, przy czym zastosowano korektę połowy cyklu aby uwzględnić średnią liczbę osób znajdującą się w danym stanie w poszczególnych cyklach. Schemat modelu przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Krzywe odzwierciedlające czas przez jaki chorzy przyjmują KOB+WEM lub WEM były modelowane za pomocą krzywych TToT (ang. time to off treatment, czas do zakończenia leczenia). W wariantcie podstawowym analizy dla pierwszych 15 miesięcy użyto danych pochodzących z krzywych Kaplana-Meiera (KM), a następnie z krzywych parametrycznych dla obu ramion. Przebieg krzywej KM oraz modelowanej krzywej dla TTOT przedstawia poniższy wykres.

Wykres 3. Krzywe czasu leczenia zastosowane w modelu wnioskodawcy

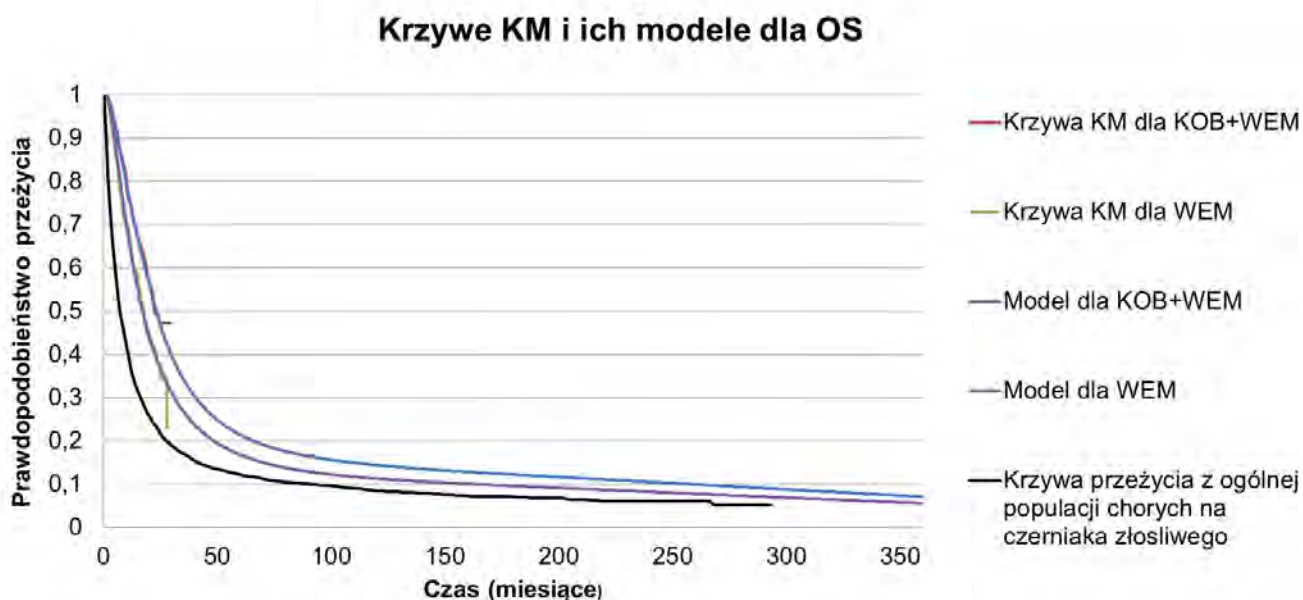


5.1.2. Dane wejściowe do modelu

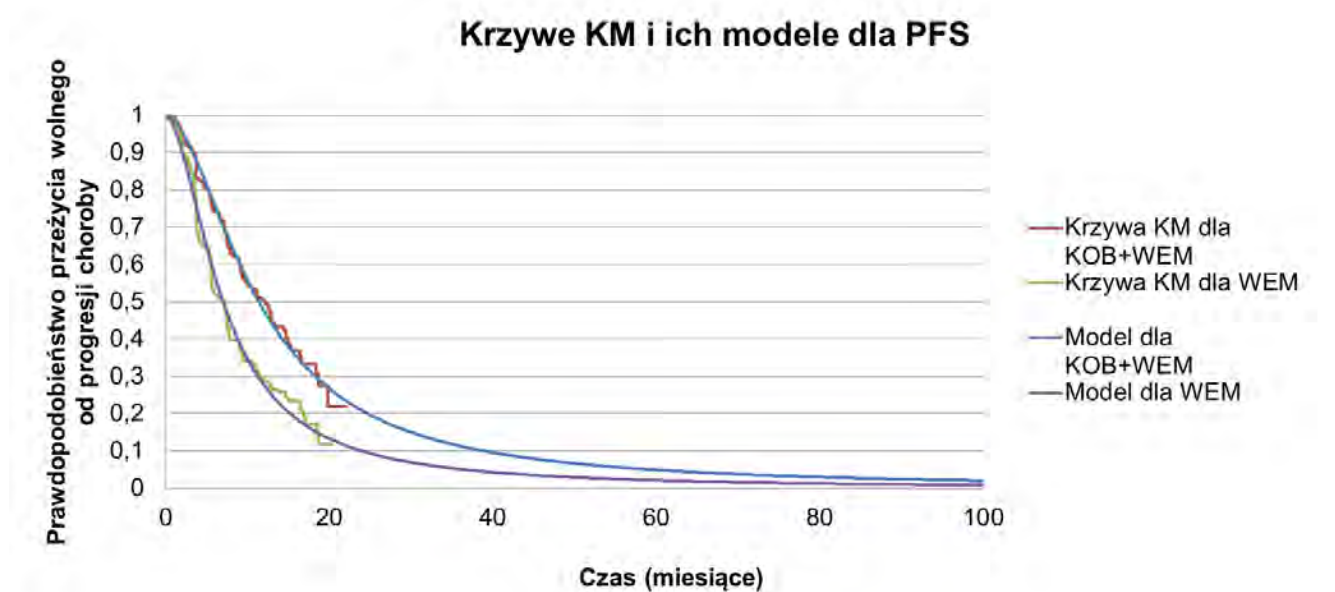
Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej terapii pochodzą z badania coBRIM uwzględnionego w AKL wnioskodawcy i opisanego w rozdziale 4.2 niniejszej analizy. Dane dla PFS i OS modelowano z wykorzystaniem rozkładu parametrycznego (odpowiednio logarytmiczno-logistycznego dla PFS i logarytmiczno-normalnego dla OS) w całym horyzoncie analizy. Krzywa PFS była modelowana łącznie dla interwencji i komparatora (brak możliwości wybrania innego rozkładu dla interwencji i komparatora). Krzywa dopasowana do danych OS stanowi krzywą wynikową krzywych opisujących śmiertelność powiązaną z chorobą oraz przeżycie populacji generalnej. Przebieg modelowanej krzywej OS i PFS oraz dane z krzywej Kaplana-Meiera przedstawiają rysunki poniżej.

Wykres 4. Krzywe OS dla poszczególnych terapii



Wykres 5. Krzywe PFS zastosowane w modelu wnioskodawcy



Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oraz dodatkowo koszty pośrednie w perspektywie społecznej. Koszty bezpośrednie wyróżniono ze względu na stan kliniczny pacjenta:

Koszty w stanie PFS:

- Koszt leków – cena KOB przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego, WEM na podstawie danych pochodzących z komunikatów DGL (uwzględniająca obowiązujący RSS). W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie z badania coBRIM,
- Koszt podania leków i monitorowania,
- Koszt leczenia wspomagającego – odsetek pacjentów stosujących dany rodzaj BSC (ang. *best supportive care*, najlepsza opieka wspomagająca), tj. leki przeciwbólowe, postępowanie przeciw zaparciom, leki stosowane w przerzutach nowotworowych do kości, radioterapię przerzutów do kości, radioterapię paliatywną oraz opiekę paliatywną wyznaczono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych; główny koszt stanowi leczenie przeciwbólowe,
- Koszt zdarzeń niepożądanych – na podstawie AKL uwzględniono tylko zdarzenia 3 i 4 stopnia różniące w sposób istotny statystycznie porównywane technologie; do zdarzeń niepożądanych generujących dodatkowe koszty zaliczono raka kolczystokomórkowego skóry, rogowiaka kolczystokomórkowego, odwarstwienie siatkówki, biegunkę oraz hiperkeratozę; rak i rogowiak kolczystokomórkowy generują największe koszty spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych;

Koszty w stanie PPS – odsetek pacjentów stosujących poszczególne technologie medyczne po progresji choroby oraz najczęściej stosowane schematy chemioterapii wyznaczone zostały z uwzględnieniem ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych:

- Koszt ipilimumabu – na podstawie Obwieszczenia MZ,
- Koszt chemioterapii – na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych NFZ,
- Koszt BSC – obliczone analogicznie jak w stanie PFS; uwzględniono dodatkowo koszty związane z monitorowaniem leczenia (częstość poszczególnych rodzajów monitorowania określono na podstawie ankiety wśród ekspertów, najwyższy koszt tygodniowy generuje dla NFZ hospitalizacja).

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu przyjęto użyteczności stanu zdrowia na podstawie badania BREAK-3 (opisującego wyniki dla monoterapii inhibitorem BRAF – dabrafenibem mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D). Przyjęto takie same wartości dla interwencji i komparatora wynoszące odpowiednio 0,77 w stanie PFS i 0,68 w stanie PPS. Dodatkowo (aby uwzględnić nieheterogeniczność populacji chorych na czerniaka, a więc fakt, że część chorych ma dobre rokowania a w konsekwencji mniejsze ryzyko zgonu i wyższą jakość życia) przyjęto założenie, że od

5 roku horyzontu analizy chorzy w stanie PPS osiągną użyteczność stanu zdrowia wynoszącą 0,77, a więc taką samą jak w stanie PFS.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy w perspektywie wspólnej oraz NFZ (różniący je koszt z p. pacjenta występuje ze względu na współpłacenie za leczenie wspomagające) w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla płatnika publicznego. Analiza w perspektywie społecznej stanowi dodatkowy wariant analizy i nie została przedstawiona w niniejszej analizie.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr		KOB+WEM	WEM
Koszt leczenia [zł]	Bez RSS		
	Z RSS		
Koszt inkrementalny [zł]	Bez RSS		
	Z RSS		
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALY]	Bez RSS	661 552	
	Z RSS	125 581	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej KOB+WEM w miejsce monoterapii WEM jest droższe lecz skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KOB+WEM vs WEM wyniósł ok. 662 tys. zł w wariancie bez RSS i ok. 126 tys. zł w wariancie z RSS. Wartość ICUR w wariancie bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 zł/QALY w roku 2016) i nieznacznie poniżej progu w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł w wariancie z zaproponowanym RSS i 797,58 zł w wariancie bez RSS. Oszacowana wartość progowa w wariancie z RSS jest nieznacznie wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto i niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto bez uwzględnienia RSS.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości testując wartości skrajne dla następujących parametrów:

- Stopy dyskontowe,
- Jakość życia (wartości z publikacji Beusterien 2009),
- Dawkowanie (zgodne z ChPL),
- Koszt podania w PL,
- Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum domowym,

² 125 955 zł/QALY w roku 2016

- Rodzaj leczenia aktywnego po progresji,
- Koszt leczenia po progresji (w całym horyzoncie analizy),
- Tygodniowy koszt leczenia BSC (leki stosowane w przerzutach nowotworowych do kości) przed progresją i po progresji,
- Koszt leczenia działań niepożądanych (wysypka, hiperkeratoza, odwarstwienie siatkówki, rak kolczystokomórkowy, rogowiak kolczystokomórkowy),
- Koszt monitorowania BSC (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, hospitalizacja),
- Koszt monitorowania chemioterapii (rezonans magnetyczny, hospitalizacja),
- Czas odcięcia danych KM dla krzywych TToT,
- Modelowanie TToT w ramieniu interwencji i komparatora oraz krzywych dla PFS i OS,
- Czas, w którym przyjęto stałe ryzyko zgonu w obu ramionach analizy,
- Horyzont analizy (wyznaczony przy założeniu, że w ramieniu interwencji lub komparatora OS=10%),
- Koszty zdarzeń niepożądanych (uwzględniono częstość działań niepożądanych).

Zarówno w wariancie z RSS i bez RSS największy wpływ na obniżenie wartości wskaźnika ICUR (odpowiednio o -45% i -26%) miało przyjęcie stopy dyskonta 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Ponadto, największe zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR w wariancie z RSS odnotowano przy założeniu, że wszyscy pacjenci w stanie PPS poddani zostaną terapii ipilimumabem (-28%), stopy dyskonta 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (-26%) oraz przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Beusterien 2009 (wartość ICUR zmniejszyła się od -17 do -11%). W wariancie bez RSS największe zmniejszenie wskaźnika ICUR odnotowano przy założeniu stopy dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (-26%), przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Beusterien 2009 (wartość ICUR zmniejszyła się od -17 do -11%) oraz przyjęcia stałego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy od 30 miesiąca wzwyż (-17%).

Największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR miało przyjęcie krótszego horyzontu analizy (13 lat, wyznaczonego przy założeniu, że OS w ramieniu komparatora wynosi 10%) i spowodowało wzrost ICUR o +40% w wariancie z RSS i +34% w wariancie bez RSS. W wariancie z RSS największy wzrost wskaźnika ICUR spowodowało ponadto przyjęcie założenia, że wszyscy pacjenci zostaną po progresji poddani leczeniu BSC (+27%) lub chemioterapią (+24%) oraz przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL (+17%). W wariancie bez RSS przyjęcie stałego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy od 15 miesiąca spowodował wzrost ICUR o 19%, a przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL o +15%.

Warto zwrócić uwagę, że największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie krótszego horyzontu czasowego oraz wybór terapii aktywnej w stanie PPS. Przyjęta długość horyzontu stanowi założenie wnioskodawcy, a odsetek pacjentów stosujących poszczególne rodzaje terapii po progresji choroby określony został na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Również moment przyjęcia takiego samego ryzyka zgonu w obu ramionach określony został w drodze własnego założenia wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca zgodził się z uwagą Agencji, że konieczne jest ograniczenie zapisów PL tak, aby ograniczyć możliwość stosowania wnioskowanej terapii wyłącznie w I linii leczenia. W związku z powyższym przedstawiono analizy HTA dla I linii leczenia. Wniosek dotyczy jednak całej populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Przedłożone analizy porównano z właściwym komparatorem dla I linii leczenia, chociaż we wnioskowanym wskazaniu refundowanym komparatorem dla I linii jest również dabrafenib (inhibitor BRAF) oraz Opdivo i Keytruda (niwolumab oraz pembrolizumab) stosowane u pacjentów niezależnie od obecności mutacji genu BRAF. Dla II linii leczenia nie wykonano porównania.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę NFZ i wspólną. Wyniki dla obu perspektyw są zbliżone. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/NIE	Przyjęto horyzont dożywności (30 lat). W ramach analizy wrażliwości przyjęto horyzont 13 i 21 lat. Nie przeprowadzono analizy dla horyzontu czasu trwania dostępnych badań.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Koszty i efekty zdrowotne oszacowano dla horyzontu dożywności, przy czym od 6 roku analizy koszt nie są naliczane.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przyjęto użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania BREAK-3 (dla monoterapii dabrafenibem), ponieważ raportowano w nim wartości dla stanów przyjętych w modelu za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Uwzględniono również użyteczność stanu zdrowia w okresie ≥ 5 roku na podstawie Beusterien 2009 aby uwzględnić, że część populacji ma dobre rokowania.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii skojarzonej KOB+WEM z monoterapią WEM. Zgodnie z danymi NFZ wemurafenib jest obecnie najczęściej stosowaną technologią medyczną w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem z mutacją BRAF+, jednak od września 2015 roku we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest również inny inhibitor BRAF – dabrafenib. W ramach oceny HTA terapii skojarzonej KOB+WEM NICE 2016 dokonano również porównania pośredniego terapii KOB+WEM z dabrafenibem (DAB). W opinii NICE porównanie KOB+WEM vs WEM dostarcza wystarczająco silnych dowodów i należy przyjąć, że skuteczność terapii KOB+WEM w porównaniu z DAB jest podobna jak dla porównania KOB+WEM z WEM. W związku z powyższym należy uznać, że w AE wnioskodawcy przyjęto odpowiedni komparator dla wnioskowanej terapii w zakresie I linii leczenia czerniaka.

PL dołączony do wniosku refundacyjnego dopuszcza możliwość leczenia pacjentów wnioskowaną terapią niezależnie od linii leczenia. W odpowiedzi na uwagi Agencji do analiz przedłożonych przez wnioskodawcę dotyczące braku porównania wnioskowanej terapii z komparatorem właściwym dla II linii leczenia, tj. z ipilimumabem wnioskodawca przychylił się do wniosku o doprecyzowanie zapisu PL tak, aby umożliwiał leczenie pacjentów wyłącznie w I linii leczenia. W związku z powyższym nie przedstawiono porównania dla II linii leczenia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją V600 genu BRAF.

W lipcu 2016 przedmiotem oceny Agencji była terapia inną kombinacją inhibitorów BRAF i MEK – dabrafenibem i trametynibem (AWA Tafinlar i Mekinist). Analizę przeprowadzono w krótszym horyzoncie czasowym (5 lat), przy czym struktura modelu była podobna. W AWA dla terapii DAB+TRAM jako komparatorów w I linii leczenia użyto

monoterapii DAB i monoterapii WEM. Ze względu na podobny mechanizm działania terapii skojarzonej DAB+TRAM oraz KOB+WEM w takiej samej populacji chorych w poniższych rozdziałach przedstawiono porównanie wyników obu analiz.

Warto zwrócić uwagę, że analogicznie jak w przypadku AWA Tafinlar i Mekinist dokonano porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem, który nie wykazuje efektywności kosztowej (AWA Zelboraf). Prowadzi to do przyjęcia błędnego wniosku na temat opłacalności ocenianej technologii medycznej ze względu na niedoszacowanie wyniku ICUR.

Ponadto, sposób modelowania krzywych przebiegu choroby prowadzi do braku kosztów powyżej 6 roku horyzontu analizy (w 5 i 6 roku naliczane są wyłącznie koszty leczenia BSC), przy czym inkrementalne efekty zdrowotne utrzymują się praktycznie w całym horyzoncie analizy na korzyść wnioskowanej technologii, tj. przez 30 lat. Nie są dostępne wyniki badań w długim horyzoncie czasu, natomiast dostępne dane wskazują, że bardzo mało prawdopodobne jest aby efekt inkrementalny utrzymywał się w tak długim okresie, szczególnie po zaprzestaniu leczenia (warto zwrócić uwagę, że krzywe przebiegu czasu leczenia KOB+WEM oraz WEM zbiegają się). Modelowanie w tak długim horyzoncie czasowym jest w związku z powyższym obciążone dużą niepewnością i również prowadzi do niedoszacowania wyniku ICUR.

W modelu wnioskodawcy nie zidentyfikowano błędów strukturalnych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania BREAK-3. Dane z badania zostały uwzględnione ze względu na raportowanie w nim jakości życia dla stanów klinicznych właściwych dla ocenianego modelu. Ponadto w badaniu BREAK-3 raportowano wyniki za pomocą kwestionariusza EQ-5D wskazanego jako preferowany do pomiaru jakości życia u dorosłych w wytycznych HTA AOTMiT 2016. W AE przyjęto takie same użyteczności stanu zdrowia dla interwencji i komparatora wynoszące odpowiednio 0,77 w stanie PFS i 0,68 w stanie PPS – takie same dane przyjęto w raporcie NICE 2014a do oceny dabrafenibu.

W badaniu coBRIM wykazano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii skojarzonej w domenach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparc. Ponadto w domenach funkcjonowania emocjonalnego, bólu, bezsenności i zaparc różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne klinicznie. Istotna klinicznie poprawa wyników względem wartości początkowych (z wyjątkiem domeny ogólnego stanu zdrowia) występowała częściej w grupie KOB+WEM niż w grupie WEM. Dodatkowo istotna klinicznie poprawa względem wartości początkowych w domenach funkcjonowania emocjonalnego i bezsenności występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KOB+WEM niż w grupie WEM. W AE niezgodnie z danymi przedstawionymi w AKL stwierdzono, że dla żadnej z ocenianych domen nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania istotnej klinicznie poprawy względem wartości początkowych. Na podstawie wyników dotyczących jakości życia z badania coBRIM można przyjąć, że wyznaczenie takich samych użyteczności stanów zdrowia w analizie ekonomicznej w grupie KOB+WEM oraz WEM jest jednak właściwe, gdyż nie we wszystkich domenach obserwowano IS wyników (szczególnie w zakresie ogólnego stanu zdrowia), a część z nich była również gorsza w grupie terapii łączonej (tj. funkcjonowanie poznawcze). Przyjęte użyteczności są wyższe niż wartości raportowane w publikacji Beusterien 2009, gdzie oceniano jakość życia pacjentów WEM i DTIC metodą *standard gamble* i jednocześnie niższe niż użyteczności wykorzystane w AE KOB+WEM ocenionej przez NICE w 2016 roku (0,837 dla KOB+WEM i 0,819 dla WEM w stanie PFS, 0,798 dla KOB+WEM i 0,801 dla WEM w stanie PPS).

W AE przyjęto założenie, że od 5 roku analizy wszyscy chorzy w stanie PPS osiągną użyteczność stanu zdrowia wynoszącą 0,770 ze względu na fakt, że w populacji chorych na czerniaka znajdują się również osoby ze stosunkowo dobrymi rokowaniami. Analogiczne założenie przyjęto w ocenie NICE 2016, przy czym zwrócono uwagę, że różnica wartości raportowana w badaniu Beusterien 2009 dla stanu PPS poniżej 5 lat (0,590) i powyżej 5 lat (0,770) jest znaczna. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte na podstawie publikacji Beustrien 2009.

W AWA Tafinlar i Mekinist przyjęto użyteczności dla stanów PFS i PPS na podstawie danych literaturowych. Użyte w modelu użyteczności stanów zdrowia wyniosły:

- 0,841 dla terapii skojarzonej DAB+TRAM w stanie PFS
- 0,793 dla DAB w stanie PFS
- 0,750 dla WEM w stanie PFS
- 0,691 dla wszystkich terapii w stanie PPS.

W AWA Cotellic przyjęto bardziej konserwatywnie wartość użyteczności stanu zdrowia (takie same wartości dla KOB+WEM oraz WEM, a także niższa wartość użyteczności przyjęta dla stanu PFS).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Walidację przeprowadzono poprzez sprawdzenie poprawności wyników generowanych przy wprowadzaniu poszczególnych zmiennych do modelu a także poprzez wprowadzenie wartości skrajnych. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji modelowania krzywych TToT, PFS i OS oraz wyniki analizy wrażliwości w ramach której testowano 42 różne warianty wprowadzanych parametrów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z niedoszacowaniem wyniku ICUR spowodowanym dokonaniem porównania z nieefektywnym kosztowo komparatorem, w celu zobrazowania różnicy wyników uzyskanych w przypadku porównania z efektywną kosztowo technologią Agencja przeprowadziła obliczenia własne, zakładając hipotetyczną opłacalność kosztową monoterapii WEM. W związku z tym w ramach obliczeń własnych przyjęto cenę progową wemurafenibu w ramieniu komparatora. Cenę progową WEM obliczono przy założeniu, że wartość ICUR oszacowany w ramach obliczeń własnych Agencji dla leku Zelboraf (dane z AWA Zelboraf), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Tak obliczona cena zbytu netto WEM w ramieniu komparatora wyniosła [redacted]. Pozostałe dane nie uległy zmianie względem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę. Poniżej przedstawiono wyniki AE przeprowadzonej przy opisanych powyżej założeniach.

Tabela 28 Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ: oszacowania Agencji (zł)

Parametr		KOB+WEM	WEM
Koszt leczenia [zł]	Bez RSS	[redacted]	[redacted]
	Z RSS	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	Bez RSS	[redacted]	[redacted]
	Z RSS	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]		[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	Bez RSS	1 054 549	
	Z RSS	518 578	

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, zakładając hipotetycznie opłacalność kosztową komparatora stosowanie terapii skojarzonej KOB+WEM w miejsce monoterapii WEM jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania KOB+WEM vs WEM wyniósł ok. 1,05 mln. zł w wariancie bez RSS i ok. 519 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progę opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 zł/QALY w roku 2016) i są wyższe niż wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę.

Przy tak obliczonej wartości ICUR niemożliwe jest wyznaczenie ceny progowej wnioskowanej terapii (cena progowa w takim wariancie analizy byłaby mniejsza od zera, co znaczy, że wnioskodawca musiałby dopłacać do refundacji kobimety nibu).

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie przeprowadzono porównanie terapii skojarzonej KOB+WEM vs WEM w monoterapii. Porównanie zostało wykonane przy założeniu stosowania terapii skojarzonej w I linii leczenia. Zgodnie z przyjętymi kryteriami zatwierdzonego projektu PL stosowanie terapii KOB+WEM możliwe jest niezależnie od linii leczenia. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zgodził się z uwagą Agencji, że konieczne jest doprecyzowanie zapisów PL tak, aby dopuszczał możliwość leczenia wyłącznie pacjentów w I linii

³ Wysokość progę 105 801 zł/QALY

leczenia. Nie mniej jednak należy mieć na uwadze, że oceniany wniosek dotyczy leczenia pacjentów terapią skojarzoną niezależnie od linii leczenia.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność wnioskowanej technologii w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego RSS oraz brak efektywności kosztowej w wariancie bez RSS. Należy jednak pamiętać, że porównania wnioskodawcy zostały wykonane w stosunku do nieefektywnego kosztowo komparatora (WEM). Na podstawie obliczeń własnych Agencji dokonanych przy założeniu stosowania ceny progowej wemurafenibu w monoterapii można wnioskować o braku efektywności kosztowej wnioskowanej technologii zarówno w wariancie bez RSS jak i przy jego uwzględnieniu.

Do ograniczeń analizy należy zaliczyć niepewność związaną z modelowaniem wyników w długim horyzoncie czasowym. W modelu koszty naliczane są wyłącznie przez pierwsze 6 lat trwania analizy, natomiast inkrementalny efekt zdrowotny na korzyść wnioskowanej terapii utrzymuje się praktycznie w całym horyzoncie analizy. Założenie takie jest bardzo mało prawdopodobne w szczególności biorąc pod uwagę, że modelowane krzywe stosowania terapii wnioskowanej i komparatora zbiegają się po niecałych 4 latach leczenia.

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest również nie przedstawienie pełnej metodologii (brak informacji o konflikcie interesów) ankiety wśród ekspertów klinicznych, na podstawie której oszacowano takie dane, jak odsetek pacjentów otrzymujący poszczególne rodzaje terapii, terapii aktywnej po progresji czy odsetki pacjentów stosujących poszczególne kombinacje chemioterapii. Nie przeprowadzono również probabilistycznej analizy wrażliwości, co ze względu na liczne, niepewne założenia analizy pozwoliłoby lepiej przybliżyć prawdopodobieństwo opłacalności terapii.

Największy wpływ na zmianę wyników analizy miały takie parametry, jak wartość przyjętej stopy dyskonta, rodzaj terapii stosowanej w stanie PPS, długość horyzontu analizy oraz przyjęcie czasu, od którego ryzyko zgonu w obu ramionach jest takie samo. Warto zauważyć, że wartości te zostały przyjęte przez wnioskodawcę w drodze założenia lub oszacowane na podstawie ankiety przeprowadzonej przez ekspertów. Na wzrost ICUR wpływ miało również uwzględnienie dawkowania wnioskowanej terapii zgodnie z ChPL.

W związku z przeprowadzoną ostatnio w Agencji oceną terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w tym samym wskazaniu co aktualnie oceniane poniżej przedstawiono porównanie kosztów terapii KOB+WEM, DAB+TRAM oraz komparatorów – monoterapii DAB i WEM. Koszt za dzień terapii dla NFZ przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z ChPL w wariancie bez RSS jest niższy w przypadku terapii DAB+TRAM niż w przypadku wnioskowanej terapii skojarzonej. W związku z dawkowaniem KOB (stosowany wyłącznie przez pierwsze 21 dni cyklu) koszt 28-dniowego cyklu terapii DAB+TRAM jest o [REDACTED] wyższy niż koszt cyklu terapii KOB+WEM. Roczny koszt terapii (12 cykli po 28 dni) terapii KOB+WEM jest niższy od DAB+TRAM w wariancie z RSS i wyższy w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 29. Koszt terapii stosowanych w leczeniu czerniaka z mutacją V 600 genu BRAF – porównanie

Terapia	RSS	Dawka dobową zgodnie z ChPL [mg]	Koszt za dawkę dobową [zł]		Koszt za cykl terapii (28 dni) [zł]	Koszt za 12 cykli terapii [zł]
KOB	nie	60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WEM		1 920	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KOB	tak	60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WEM		1 920	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WEM (monoterapia)	tak**8	1920	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAB	nie	300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAM		2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAB	tak****	300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAM		2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAB (monoterapia)	tak***	300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*koszt dawki dobowej KOB w 21 pierwszych dniach cyklu. W 22-28 dniu cyklu dobowy koszt terapii KOB wynosi 0,00 zł

**

































***obecnie obowiązujący RSS na podstawie komun katu DGL

****RSS zaproponowany przez wnioskodawcę Tafinlar i Mekinist

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leków Tafinlar i Mekinist ICUR dla porównania DAB+TRAM vs DAB wyniósł ok. 1,45 mln zł/QALY bez RSS i ok. 243 tys. zł/QALY z RSS, a dla porównania DAB+TRAM vs WEM ok. 1,7 mln zł/QALY bez RSS oraz ok. 270 tys. zł/QALY z RSS. ICUR dla porównania KOB+WEM vs WEM wyniósł

ok. 662 tys. zł w wariancie bez RSS i ok. 126 tys. zł w wariancie z RSS. Zarówno w wariancie z RSS i bez RSS ICUR dla terapii KOB+WEM jest niższy niż ICUR dla terapii DAB+TRAM. ICUR dla terapii KOB+WEM oszacowany przez Agencję w ramach obliczeń własnych jest niższy niż ICUR dla terapii DAB+TRAM w wariancie bez RSS i wyższy w wariancie z RSS. Poniżej przedstawiono porównanie wyników analizy ekonomicznej dla terapii skojarzonej KOB+WEM (obliczenia wnioskodawcy) i terapii skojarzonej DAB+TRAM.

Tabela 30. Porównanie wyników analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ (zł)

Parametr	terapia	RSS	Interwencja	WEM	DAB
Koszt leczenia [zł]	KOB+WEM	Bez RSS			
		Z RSS			
	DAB+TRAM	Bez RSS			
		Z RSS			
Koszt inkrementalny [zł]	KOB+WEM	Bez RSS			
		Z RSS			
	DAB+TRAM	Bez RSS			
		Z RSS			
Efekt [QALY]	KOB+WEM				
	DAB+TRAM				
Efekt inkrementalny [QALY]	KOB+WEM				
	DAB+TRAM				
ICUR [zł/QALY]	KOB+WEM	Bez RSS	-	661 552	-
		Z RSS	-	125 581	-
	DAB+TRAM	Bez RSS	-	1 704 068	1 445 810
		Z RSS	-	270 433	243 265

Różnice w przedstawionych powyżej oszacowaniach wynikają najprawdopodobniej z bardziej konserwatywnych założeń uwzględnionych w przypadku terapii DAB+TRAM (przede wszystkim krótszy horyzont czasowy modelu a w związku z inne krzywe przeżycia), ponieważ jak wykazano w tabeli powyżej wnioskowany koszt obu terapii łączonych jest na zbliżonym poziomie zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS, a biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania leków skuteczność również nie powinna być istotnie różna.

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 ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), które są związane z finansowaniem ze środków publicznych terapii kobimetynibem (Cotellic) dla pacjentów z nieresekcyjnym bądź przerzutowym czerniakiem z mutacją V600 w genie BRAF.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta). Ze względu na podobne koszty perspektywy wspólnej oraz perspektywy NFZ przedstawiono tylko koszty z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo przedstawiono również perspektywę społeczną, której wyniki nie zostały przedstawione w niniejszej ocenie analizy wpływu na budżet.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia kobimetynibem nie jest refundowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków płatnika publicznego terapii kobimetynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym bądź przerzutowym czerniakiem z mutacją V600 w obrębie genu BRAF, w ramach programu lekowego.

Wyniki zostały przedstawione dla trzech wariantów liczebności oszacowanych na podstawie danych epidemiologicznych oraz dostępnej literatury.

W scenariuszu istniejącym, ze względu na wysoki koszt terapii kobimetynibem, przyjęto, że nie jest on obecnie stosowany przy braku refundacji.

Oszacowania dotyczące udziału w rynku terapii KOB+WEM zostały oszacowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W zakresie udziału w rynku przyjęto prognozę wnioskodawcy, w której założono, że w I roku udziały te wyniosą 68% dla terapii skojarzonej, a w II roku 74%.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (ICD 10 C43). Założono, że 20% nowo diagnozowanych chorych ma czerniaka w stadium zaawansowanym, a dodatkowo u 10% wcześniej zdiagnozowanych chorych prognozowana jest progresja czerniaka do stadium zaawansowanego. W wariantcie podstawowym przyjęto założenie o częstotliwości występowania mutacji BRAF u chorych na czerniaka na poziomie 50%, przy czym mutacja V600 dotyczy 90% z tych pacjentów.

W wariantcie minimalnym przyjęto oszacowania populacji docelowej na podstawie publikacji Ługowska 2012, w której szacowano, że mutacja BRAF występuje u 45% chorych. W wariantcie maksymalnym przyjęto na podstawie publikacji Sekulowicz 2015, że zaawansowaną chorobę ma 32% nowo diagnozowanych pacjentów.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono niezmienną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy.

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (KOB, WEM, DAB),
- koszt podania leków,

koszty diagnostyki i W modelu wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (KOB, WEM, DAB),
- koszt podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Sposób kalkulacji kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet oraz zużycie zasobów były analogiczne jak w analizie ekonomicznej. Jedynymi nowo uwzględnionymi kosztami była monoterapia DAB. Cenę dabrafenibu oparto na podstawie danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ, a schemat dawkowania na podstawie ChPL. Koszt monitorowania wyceniono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Wnioskodawca modelował koszty monoterapii DAB na podstawie efektów monoterapii wemurafenibem, zawartych w AE. Oszacowania dokonano przy założeniu, że dabrafenib i wemurafenib mają zbliżony PFS oraz bardzo podobną skuteczność kliniczną, a także podobny profil bezpieczeństwa (koszty leczenia działań niepożądanych, mające wpływ na profil bezpieczeństwa, mają marginalne znaczenie w analizie).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min - max)	419 (377 – 524)	431 (388 – 540)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min - max)	245 (221 – 307)	321 (289 – 402)

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii kobimetynibem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. ██████████ złotych, a w drugim roku o ok. ██████████ złotych, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o 56,18 i 91,19 mln złotych odpowiednio.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku (KOB + WEM)	0	0	0	0
Koszty pozostałe*	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku (KOB + WEM)	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe*	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku (KOB + WEM)	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	56,18	91,19	■	■

*Koszty leczenia chemioterapią, monoterapią dabrafenibem i wemurafenibem

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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	Do oszacowania populacji wykorzystano dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
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	Zmiany w analizowanym rynku zostały przeanalizowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założenia są zgodne z analizą AKL i AE, jednak nie uwzględniono refundowanych od 1 lipca 2016 niwolumabu i pembrolizumabu. Dodatkowo uwzględniono przejście runku od dabrafenibu
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Szczegółowe omówienie później
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nie	Według oszacowań analityków ilość opakowań, które zobowiązuje się dostarczyć wnioskodawca będzie niewystarczająca
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Uwzględniono analizę wrażliwości dla liczebności populacji docelowej

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wykonawca przyjął w swoich obliczeniach wartość populacji, w której technologia może być stosowana w pierwszym roku refundacji na 419 pacjentów (377 i 524 w wariantach minimalnym maksymalnym), a w drugim roku na 431 (388 i 540 w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio). Po analizie danych przekazanych

Agencji przez NFZ i zasumowaniu pacjentów, którzy w 2015 roku byli leczeni dabrafenibem bądź wemurafenibem w monoterapii można szacować, że docelowa populacja pacjentów, u których można zastosować terapię KOB+WEM może być większa. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że wg opinii ekspertów populacja ta będzie mniejsza niż zakładana przez wnioskodawcę. Należy zatem uznać, że populacja przedstawiona przez wnioskodawcę będzie najbliższa faktycznej liczbie pacjentów, u której można będzie zastosować wnioskowaną technologię.

W odróżnieniu od pozostałych analiz, w analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty związane z dabrafenibem. Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy dabrafenib nie był wcześniej opisywany ze względu na niewielką populację pacjentów, u których jest stosowany oraz ze względu na fakt, że jest on refundowany przez stosunkowo krótki okres czasu (od 1.07.2015 r.).

Przedstawione przez wnioskodawcę założenia dotyczące zmian podziału rynku po objęciu refundacją wnioskowanej technologii nie są jednak aktualne, ponieważ nie uwzględniono w nich refundowanych od 1 lipca 2016 niwolumabu i pembrolizumabu w tym samym wskazaniu co wnioskowane. Dodatkowo, należy zauważyć, że wnioskodawca przyjął zaniżony odsetek chorych, którzy stosują terapię DAB, sugerując się udziałami w rynku za 2015 rok. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez NFZ w 2016 roku odsetek pacjentów stosujących DAB będzie dużo wyższy. Wpływa to bezpośrednio na zmianę oszacowania przejścia rynku leków po zrefundowaniu terapii KOB+WEM. Wnioskodawca podaje, że przejście rynku nastąpi przez redukcję zastosowania monoterapii wemurafenibem bądź dabrafenibem, przy czym większa redukcja udziałów nastąpi względem tego pierwszego. Założenie to zostało oparte na opinii ekspertów wnioskodawcy i jest zgodne z przewidywaniami ekspertów klinicznych Agencji. Jednakże, ze względu na zbliżony koszt monoterapii inhibitorami BRAF (DAB i WEM), przyjęte założenia w tym zakresie będą miały znikomy wpływ na budżet płatnika publicznego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę dla wariantów minimalnych oraz maksymalnych pod względem oszacowania populacji docelowej. W wariantcie podstawowym populacja została oszacowana na 377 chorych a w wariantcie maksymalnym na 524 pacjentów. W tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne dla scenariuszy podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego

Tabela 34. Wyniki analiz scenariuszy skrajnych – wydatki inkrementalne płatnika publicznego (miliony PLN)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	49,21	83,35		
Wariant minimalny	44,29	75,01		
Wariant maksymalny	61,59	104,31		

W przedstawionym wariantcie minimalnym po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji kobimetynibu w wariantcie z RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [redacted] PLN w pierwszym roku oraz o [redacted] złotych w roku drugim. W wariantcie nie uwzględniającym RSS wydatki te wynosiłyby 44,3 miliona PLN oraz 75 mln złotych odpowiednio.

Wariant maksymalny zakłada, że uwzględniając RSS wydatki w pierwszym roku wyniosłyby [redacted] złotych, a w drugim o [redacted] złotych. Nie uwzględniając RSS wydatki te wyniosłyby 61,6 miliona złotych oraz 104,4 miliona złotych odpowiednio.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z rozbieżnościami dotyczącymi populacji docelowej dla terapii KOB+WEM w szacunkach ekspertów i danych przedstawionych przez NFZ analitycy uznali, że ilość pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę jest najbliższa faktycznej liczbie osób, u których wnioskowana technologia będzie miała zastosowanie. Na tej podstawie, oraz przy nie stwierdzeniu innych błędów bądź ograniczeń w modelu, które mogłyby mieć wpływ na wiarygodność przedstawionej analizy, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została wykonana prawidłowo. Wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia oraz finansowania terapii nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka oraz przedstawił uzasadnienie dla przyjętych w obliczeniach wartości dla poszczególnych parametrów. Większość danych została oszacowana na podstawie publikacji źródłowych, w tym KRN, opracowań naukowych, publikacji epidemiologicznych, komunikatów podawanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia oraz na podstawie opinii przedstawionych przez ekspertów klinicznych.

Należy jednak pamiętać, że od pierwszego lipca 2016 we wnioskowanym wskazaniu refundowane są również prembrolizumab i niwolumab, które prawdopodobnie przejmą znaczną część rynku inhibitorów BRAF. W związku z tym można uznać, że oszacowania wnioskodawcy nie odnoszą się do aktualnej oraz przyszłej struktury rynku. Trudno jest jednakże przewidywać jaka część rynku zostanie przejęta przez te leki. Niemniej jednak, uwzględnienie powyższego spowodowałoby mniejsze wydatki inkrementalne związane z refundacją wnioskowanej terapii.

Ze względu na przeprowadzany niedawno w Agencji proces weryfikacji wniosku o refundację terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar i Mekinist) u pacjentów z nieresekcyjnym bądź przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, analitycy Agencji postanowili porównać przedstawione przez wnioskodawców analizy wpływu na budżet.

Dla terapii skojarzonej DAB+TRAM populację oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Przyjęto przy tym założenie o częstotliwości występowania mutacji BRAF na poziomie 49% oraz odsetku chorych z czerniakiem w stopniu III i IV na poziomie 22,6%. Pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na 341 w roku pierwszym i 342 w roku drugim. W analizie dla leku Cotellic ta sama populacja została oszacowana na poziomie 419 pacjentów w roku pierwszym i 431 w roku drugim. Różnice w prognozowanej liczbie pacjentów mogą wynikać z pominięcia w analizie dla DAB+TRAM pacjentów, u których dojdzie do progresji oraz nie uwzględnieniu tendencji wzrostowej do zachorowań na czerniaka. Należy zauważyć, że w AWA dla terapii łączonej DAB+TRAM podkreślano fakt niedoszacowania populacji przez wnioskodawcę.

Z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika, że w przypadku uwzględnienia RSS koszty refundacji terapii KOB+WEM w porównaniu do terapii skojarzonej DAB+TRAM są ok trzy razy większe (odpowiednio ██████████ i ██████████ złotych w roku pierwszym oraz ██████████ i ██████████ złotych w roku drugim odpowiednio). Porównując wpływ na budżet płatnika publicznego bez RSS terapii DAB+TRAM (70,76 i 125,90 mln PLN w roku pierwszym i drugim odpowiednio) z kosztami terapii KOB+WEM (56,18 i 91,19 mln PLN w roku pierwszym i drugim odpowiednio) można wnioskować, że różnice we wpływie na budżet płatnika publicznego będą wynikać z zaproponowanych przez wnioskodawców RSS oraz faktu, że w dla DAB+TRAM nie uwzględniono w kosztach RSS dla terapii wemurafenibem i dabrafenibem, co zaniża koszty inkrementalne przedstawione przez wnioskodawcę. Wnioskodawcy, zarówno dla KOB jak i terapii DAB+TRAM, przewidują, że wnioskowane technologie przejmą większość udziałów rynku leczenia czerniaka. W przypadku kobimetynibu jest to szacunkowo 74% w drugim roku refundacji natomiast w przypadku terapii DAB+TRAM ok 85%. W obydwóch przypadkach przejęcie to odbywać ma się kosztem udziałów w rynku monoterapii WEM i DAB. Wnioskodawcy zgodnie twierdzą, że główne przejęcie nastąpi względem wemurafenibu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez Wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii. Redukcji kosztów Wnioskodawca przewiduje w obniżeniu kosztów leków z tych wykazów o 10% przy wydawaniu nowych decyzji o refundacji dotyczących analizowanych grup leków.

Tabela 35 Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej [mln PLN]

Parametr	
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wersji z RSS* (wariant maksymalny)	
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	116,33
Oszczędności w ramach chemioterapii	18,11
Różnica	

* wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wariantu bez RSS

Przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS uzyskane oszczędności pokrywają w całości wydatki związane z refundacją leku Cotellic. Zaproponowane rozwiązanie pozwala na dodatkowe zaoszczędzenie [redacted] złotych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego dla terapii skojarzonej KOB+WEM jest bardzo zbliżona do obecnie obowiązujących programów lekowych dla monoterapii DAB i monoterapii WEM. Podstawowe różnice dotyczą:

- braku ograniczenia terapii KOB+WEM do I linii (DAB i WEM są refundowane wyłącznie w I linii leczenia chorych);
- ograniczenia kryteriów kwalifikacji pacjentów w stanie zaawansowania IIIC i IV (dla DAB i WEM III-IV ogółem), co jest zgodne z badaniami klinicznymi dla terapii skojarzonej;
- mniejszej częstości wykonywania badań w zakresie monitorowania leczenia, co 14-18 tyg. lub w razie wskazań klinicznych dla tomografii komputerowej, co 8 tyg. dla badania morfologii i biochemii krwi oraz 10-14 tygodni dla badania obrazowego umożliwiającego ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (dla DAB i WEM badania wykonywane są co 6-10 tyg.).

W wymaganiach minimalnych zwrócono wnioskodawcy uwagę na brak przedstawienia opracowań dotyczących II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z wnioskowanym wskazaniem i zatwierdzonym programem lekowym. W odpowiedzi firma Roche przychyliła się do stanowiska Agencji dotyczącego konieczności uszczegółowienia zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych wyłącznie do I linii leczenia i wyraziła zgodę na uszczegółowienie zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych do I linii leczenia.

Jednocześnie warto przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami [Rutkowski 2015a]. W związku z tym postulowane jest przez ekspertów klinicznych (opinia ██████████) oraz opinie przedstawione w AWA dot. Mekinist i Tafinlar OT.4351.19.2016) aby nie ograniczać możliwości leczenia terapią inhibitorami BRAF+MEK wyłącznie do I linii, a umożliwić finansowanie tych leków także po niepowodzeniu immunoterapii.

Ponadto, w programie lekowym włączone jest badanie potwierdzające występowanie mutacji BRAF u pacjenta. Według analityków Agencji koszt ten powinien być wyłączony z programu lekowego ponieważ test ten powinien być wykonany przed przystąpieniem pacjenta do programu (negatywny wynik testu wyklucza pacjenta z programu lekowego). Z tego względu badanie powinno być rozliczone przed włączenie pacjenta do programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (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 13 września 2016r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „cobimetynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje i 2 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe korzyści, które mogą odnieść pacjenci stosujący kurację preparatem Cotellic. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt leczenia kobimetynibem i na dostępność na rynku innych opcji leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cotellic (kobimetynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2016 Niemcy	Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF-V600 w połączeniu z wemurafen bem	Kobimetynib w połączeniu z wemurafenibem został dopuszczony do refundacji w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF-V600 <u>Uzasadnienie:</u> W analizach będących podstawą do wpisania leku na listę leków refundowanych wykazano skuteczność terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem.
NICE 2016 Wielka Brytania	Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600	Kobimetynib w kombinacji z wemurafenibem nie jest zalecany do dopuszczenia do refundacji w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> W analizach przedłożonych komisji, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wynosił ponad 100000£ za rok życia skorygowany jakością. W zasadzie wartość ta przekracza zakres uznawany za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS. Istnieją inne liczne opcje leczenia obecnie dostępne lub takie z których w niedalekiej przyszłości będzie można korzystać.
CADTH 2016 Kanada	Leczenie pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600	pERC rekomenduje objęcie refundacją kobimetynibu pod warunkiem poprawienia opłacalności do akceptowalnego poziomu. Refundacja powinna obejmować terapię łączoną kobimetynibem i wemurafenibem, stosowaną u pacjentów z wcześniej nie leczonym nieresekcyjnym czerniakiem stopnia III lub IV z mutacją BRAF V600 wykazujący dobry stopień sprawności. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja uznała że istnieje korzyść z leczenia kobimetynibem i wemurafenibem w porównaniu z monoterapią wemurafenibem u pacjentów wcześniej nie leczonych. Ponadto, mimo że dostępne obecnie dane są ograniczone pERC określiło jakość życia jako podobną w terapii łączonej i monoterapii wemurafenibem. pERC był usatysfakcjonowany że leczenie kobimetynibem i wemurafenibem dostosowane jest do wartości pacjenta jako że, istnieje potrzeba możliwości leczenia które umożliwiają zwiększenie ogólnego przeżycia i zmniejszenie postępu choroby. U pacjentów uprzednio leczonych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 pERC nie rekomenduje refundacji kobimetynibu i wemurafenibu z powodu braku randomizowanych dowodów porównawczych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2015 Francja</p>	<p>Leczenie pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600</p>	<p>Komisja pozytywnie opiniuje włączenie kobimetynibu na listę leków refundowanych oraz listę leków stosowanych w leczeniu szpitalnym, we wskazaniu „w połączeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600” w dawkach wskazanych przez Światowe Towarzystwo Medyczne.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W oparciu o badania można spodziewać się umiarkowanego wpływu kobimetynbu na chorobowość i śmiertelność pacjentów. Nie oczekuje się wpływu na jakość życia (pomimo wyższej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych) oraz organizację opieki zdrowotnej. Spodziewać się można umiarkowanego wpływu na zdrowie publiczne</p>
<p>AWMSG 2015 Walia</p>	<p>W kombinacji z wemurafen bem w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600</p>	<p>Lek uzyskał rekomendację negatywną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Lek spełnił kryteria wykluczenia AWMSG w oparciu o ocenę NICE, zgodnie z którą uzyskał negatywną rekomendację, ze względu na zbyt wysoki inkrementalny współczynnik efektywności kosztów za rok życia skorygowany jakością.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Belgia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Bułgaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Chorwacja	0%	Produkt nie jest refundowany	nie
Cypr	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Czechy	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Dania	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie
Estonia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Finlandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Francja	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Grecja	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Hiszpania	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Holandia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie
Irlandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Islandia	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	nie
Liechtenstein	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Litwa	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Luksemburg	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Łotwa	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Malta	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Niemcy	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	nie
Norwegia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Portugalia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Rumunia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Słowacja	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Słowenia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Szwajcaria	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Szwecja	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Węgry	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Wielka Brytania	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Włochy	0%	produkt nie jest refundowany	nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita w roku 2015

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 18.08.2016)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cotellic jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym z krajów o poziomie PKB per capita zbliżonym do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Danii, Holandii, na Islandii oraz w Niemczech finansowanie Cotellic nie jest ograniczone w leczeniu szpitalnym i aptecznym. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	[REDAKTOWANE]
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Wydłuża przeżycie całkowite chorych na nieoperacyjne i przerzutowe czerniaki skóry z aktywującymi mutacjami BRAF V600. Terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK jest uznanym standardem postępowania klinicznego w leczeniu chorych na zaawansowane czerniaki BRAF(+). Jest terapią rekomendowaną przez zarówno międzynarodowe jak i Polskie towarzystwa naukowe.
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Brak uzasadnienia
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	We współczesnym leczeniu chorych na zaawansowane lub przerzutowe czerniaki skóry z aktywującymi mutacjami BRAF V600 nie ma wątpliwości co do zasadności stosowania połączenia inhibitorów BRAF z inhibitorami MEK. Lekarze i chorzy na czerniaki zaawansowane lub przerzutowe czerniaki skóry BRAF(+) powinni mieć opcję leczenia inhibitorami BRAF i MEK jak i immunoterapią anty PD-1 stosowanymi w odpowiedniej dla każdego chorego sekwencji. Biorąc pod uwagę wyniki badania coBRIM leczenie inhibitorami BRAF w monoterapii należy uznać za suboptymalne.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii przedstawiciela organizacji pacjentów terapia kobimetynibem stosowanym w skojarzeniu z wemurafenibem powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ chorzy z rozsianym czerniakiem zgłaszają ogromne zapotrzebowanie na nowe leki i technologie medyczne. W opinii organizacji pacjentów spodziewaną korzyścią w przypadku objęcia wnioskowanej technologii refundacją jest przedłużenie życia. Zastosowanie wnioskowanej technologii wpłynie pozytywnie na odbiorców, poprzez zwiększenie dostępności do nowych leków i przedłużenie życia.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.08.2016, znak PLA. 4600.1219.2016.2.BR (data wpływu do AOTMiT 11.08.2016), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cotellic (kobimetynib), stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, w skojarzeniu z lekiem Zelboraf (wemurafenib). Technologia ta nie podlegała dotychczas ocenie w Agencji, jednak inna opcja terapeutyczna o tym samym mechanizmie działania oraz populacji docelowej była oceniana w Agencji w lipcu 2016 r. – trametynib+dabrafenib. W związku z tym w niniejszej AWA porównano wyniki otrzymane w obu analizach. Technologia alternatywna DAB+TRAM uzyskała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji ze względu na wątpliwości dotyczące linii leczenia we wnioskowanym programie lekowym, brak efektywności kosztowej, dostępność innych innowacyjnych opcji leczenia w omawianym wskazaniu oraz brak objęcia refundacją tej terapii w krajach o zbliżonej wartości PKB do Polski.

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

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%). Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizach wnioskodawcy przyjęto monoterapię wemurafenibem. Zgodnie z opinią ekspertów, wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków u chorych na zaawansowanego czerniaka wybrany komparator odpowiada praktyce klinicznej. Właściwym komparatorem jest również DAB - drugi inhibitor BRAF o podobnej skuteczności i tym samym mechanizmie działania co WEM, lecz stosowany w mniejszej populacji docelowej. DAB jako terapia alternatywna został uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

W związku z tym, że program lekowy, w ramach którego ma być refundowana terapia skojarzona nie ogranicza możliwości jej zastosowania do I linii leczenia, za komparator należało uznać także leki stosowane w kolejnych liniach leczenia, tj. przede wszystkim ipilimumab. W odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca przychylił się do uwag Agencji, jednocześnie wnioskując o zmianę zapisów programu tylko do chorych w I linii leczenia. Tym samym ipilimumab nie będzie odpowiednim komparatorem w przypadku ograniczenia zapisów programu lekowego.

Jednocześnie Agencja zwraca uwagę, że od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na mechanizm działania tych leków (immunoterapia anty-PD1) oraz wytyczne dotyczące praktyki klinicznej można przypuszczać, że będą stanowiły opcję terapeutyczną przede wszystkim dla chorych bez obecności mutacji BRAF.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna wykazała dłuższy czas przeżycia całkowitego o ok. 5 miesięcy oraz wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych wnioskowaną terapią niż monoterapią

WEM. Zgony ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją. Również czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych interwencją o ok. 5 miesięcy.

Analiza jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie wykazała klinicznie istotnych zmian w zakresie ogólnego stanu zdrowia oraz wykazała istotną klinicznie zmianę w zakresie bezsenności na niekorzyść wnioskowanej terapii. Statystycznie istotne różnice na korzyść interwencji występowały natomiast w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz w zakresie oceny objawów zmęczenia, bólu i zaparć.

Głównym ograniczeniem AKL jest uwzględnienie tylko jednego badania wskazującego dowody na skuteczność terapii KOB+WEM. Badanie to dotyczy tylko I linii leczenia, podczas gdy wnioskowany program lekowy nie posiada takich ograniczeń. Wnioskodawca po uwagach Agencji przychylił się do konieczności zmian zapisów programu lekowego i ograniczenia go wyłącznie do I linii leczenia. Ponadto, brak jest badań obserwacyjnych, długookresowych, przeprowadzonych na dużej populacji chorych, wykazujących efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

Istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji występowały takie działania niepożądane jak: biegunka, nudności, nadciśnienie, wymioty oraz inne opisane w rozdziale 4.2.1.6. Istotnie statystycznie rzadziej występowały m.in. rak kolczystokomórkowy skóry oraz rogowiak kolczystokomórkowy. Pośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzenia ogółem, odwodnienie oraz odwarstwienie siatkówki występowały statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną kobimetynibem i wemurafenibem niż w grupie pacjentów leczonych monoterapią wemurafenibem.

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na wyniki dotyczące zgonów z powodów zdarzeń niepożądanych, których częstość była większa w grupie terapii łączonej niż w grupie monoterapii WEM. Chociaż wartości RR nie uzyskały istotności statystycznej, to zarówno w ocenie ogólnej jak i w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa zgony z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w przypadku wnioskowanej terapii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej była ocena stosowania w Polsce kobimetynibu (Cotellic) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF, finansowanego w programie lekowym w ramach wykazu leków refundowanych.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia skojarzona kobimetynibem i wemurafenibem jest droższa i skuteczniejsza w stosunku do terapii wemurafenibem. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR dla porównania z WEM w wariantcie uwzględniającym RSS wyniosła 125 581 zł/QALY i 661 552 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Wartość ICUR jest nieznacznie niższa od progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji w wariantcie z RSS i wyższa od progu w wariantcie bez RSS. Cena progowa zbytu netto wynosi [redacted] zł w wariantcie z zaproponowanym RSS i jest nieznacznie wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. W wariantcie bez RSS cena progowa wynosi 797,58 zł i jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Porównania wnioskodawcy zostały wykonane w stosunku do nieefektywnego kosztowo komparatora (WEM). Na podstawie obliczeń własnych Agencji dokonanych przy założeniu hipotetycznej ceny progowej wemurafenibu oszacowany ICUR dla porównania KOB+WEM vs WEM wyniósł ok. 1,05 mln. zł w wariantcie bez RSS i ok. 519 tys. zł w wariantcie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (125 955 zł/QALY w roku 2016) i są wyższe niż wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leków Tabinlar i Mekinist ICUR dla porównania DAB+TRAM vs DAB wyniósł ok. 1,45 mln zł/QALY bez RSS i ok. 243 tys. zł/QALY z RSS, a dla porównania DAB+TRAM vs WEM ok. 1,7 mln zł/QALY bez RSS oraz ok. 270 tys. zł/QALY z RSS. Zarówno w wariantcie z RSS i bez RSS ICUR dla terapii KOB+WEM jest niższy niż ICUR dla terapii DAB+TRAM.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest sposób modelowania krzywych, który skutkuje brakiem naliczania kosztów powyżej 6 roku analiz przy jednoczesnym naliczaniu inkrementalnych efektów zdrowotnych na korzyść wnioskowanej technologii praktycznie w całym horyzoncie analizy. Mało prawdopodobne jest aby efekt inkrementalny utrzymywał się w tak długim horyzoncie po zaprzestaniu leczenia. Prowadzi to do niedoszacowania wyniku ICUR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W opinii analityków AOTMiT załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo, przy czym oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa jest niższa niż to wynika z danych udostępnionych przez NFZ. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów, którzy uważają, że populacja pacjentów będzie niższa niż wnioskowana, analitycy odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych. Podobnie jak w AKL i AE nie uwzględniono jako komparatora leków stosowanych aktualnie w II linii leczenia, tj. ipilimumabu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki inkrementalne z budżetu płatnika publicznego w wariantcie z RSS wyniosą w kolejnych latach [REDAKT] i [REDAKT] PLN, a w wariantcie bez RSS 56,18 i 91,19 mln PLN. Wydatki inkrementalne w przypadku DAB+TRAM wyniosą w wariantcie z RSS w kolejnych latach [REDAKT] i [REDAKT] PLN, a w wariantcie bez RSS 70,76 i 125,90 mln PLN. Wydatki inkrementalne dla KOB+WEM są wyższe niż dla DAB+TRAM przy uwzględnieniu RSS i niższe w wariantcie bez RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego dla terapii skojarzonej KOB+WEM jest bardzo zbliżona do obecnie obowiązujących programów lekowych dla monoterapii DAB i monoterapii WEM.

W wymaganiach minimalnych zwrócono uwagę na brak przedstawienia opracowań dotyczących II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z zatwierdzonym programem lekowym. W odpowiedzi firma Roche przychyliła się do stanowiska Agencji dotyczącego konieczności uszczegółowienia zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych wyłącznie do I linii leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje negatywne, w których decyzje uzasadniono zbyt wysokim inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztów (NICE 2016, AWMSG 2015). Odnaleziono także trzy rekomendacje pozytywne, w których decyzję uzasadniono spodziewaną korzyścią z leczenia, przy czym w dokumencie CADTH 2016 podano warunek aby poprawiona została opłacalność do akceptowalnego poziomu.

Uwagi dodatkowe

Od 1 lipca 2016 r. w tym samym wskazaniu, lecz bez ograniczenia do populacji z mutacją V600 genu BRAF objęte refundacją zostały 2 nowe leki: niwolumab oraz pembrolizumab, będące leczeniem immunologicznym anty-PD1. Fakt ten ma znaczący wpływ na kształt analizy i wnioskowanie z niej.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Ascierto 2016	Ascierto P., McArthur G., Dréno B., et al., Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial., <i>Lancet Oncology</i> 2016, July 29, 2016
De La Cruz-Merino 2015	De La Cruz-Merino L., Di Guardo L., Grob J., et al., Clinical features of cobimetinib (COBI)-associated serous retinopathy (SR) in BRAF-mutated melanoma patients (pts) treated in the coBRIM study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1), 1-2
Dréno 2015	Dréno B., Bartley K., Ascierto P., et al., <i>Quality-of-life (QOL) assessment in patients (pts) with metastatic melanoma receiving vemurafenib (V) and cobimetinib (C)</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1), 1-2
Larkin 2014	Larkin J., Ascierto P., Dreno B., et al., Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma, <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014 371 (20): 1867-1876
Larkin 2015	Larkin J., Yan Y., McArthur G.A i in., Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 33 (15 SUPPL. 1): 1-2

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESMO 2015	Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., et al. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", <i>Annals of Oncology</i> , 2015, 26 (suppl. 5), 126-132
NCCN 2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Melanoma, version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf [dostęp: 16.06.2016]
NCI (NIH) 2016	Melanoma treatment (PDQ®) – Health Professional Version; http://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq [dostęp: 16.06.2016]
NICE 2016	Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag523/documents/appraisal-consultation-document [dostęp 14.10.2016]
NICE 2015	NICE Guideline NG14, Melanoma: assessment and management, czerwiec 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853 [dostęp: 13.09.2016]
PTOK 2014	Wytyczne PTOK. Aktualizacja 2014. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniaki skóry. Tom 1. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_interne_t10-2014.pdf [dostęp 19.09.2016]

Pozostałe publikacje

ChPL Cotellic EMA 2015	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic (12.2015) Assessment report. Cotellic (2015)
ESMO 2015	Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., et al. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", <i>Annals of Oncology</i> , 2015, 26 (suppl. 5), 126-132
G_BA 2016	Uzasadnienie refundacji leku Cotellic https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf [dostęp 14.10.2016]

Keytruda 2015	AWA dla leku Keytruda (pembrolizumab)nr: OT.4351.53.2015, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/AWA/15_OT_4351_53_Keytruda_pembrolizumab_czerniak_2015.12.30.pdf [dostęp: 19.09.2016]
NICE 2014a	Dabrafenib for treating unresectable, advanced or metastatic BRAF V600 mutation – positive melanoma, http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0020/126029/ERGReport-12-54-01.pdf [dostęp 13.10.2016]
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 121/2012	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014r.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016r.
Rutkowski 2015	Rutkowski P., Świtaj T., Czerniaki i inne nowotwory skóry, [w:] Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.), Onkologia kliniczna, tom II, Gdańsk 2015, 837-875.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2016 z dnia 18 lipca 2016r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 217/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 218/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 218/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012r.
Tafinlar Mekinist 2016	AWA dla leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) nr: OT. 4351.19.2016 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_dabrafenib_MEKINIST_trametinib_2016%2007%2008.pdf [dostęp: 19.09.2016]
Zelboraf 2012	AWA dla leku Zelboraf (wemurafenib) nr: OT.4351.17.2012 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/AWA/083_AWA_OT_4351_17_Zelboraf_czerniak.pdf [dostęp 13.10.2016]

14. Załączniki

Zał. 1 Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna [REDACTED], Warszawa 2016

Zał. 2. Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa 2016

Zał. 3. Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED] Warszawa 2016

Zał. 4. Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Warszawa 2016