

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Mekinist 0,5mg filmtabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A trametinib dabrafenibbel kombinálva a BRAF V600 mutáció -pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EE01** ATC-kódú **trametinib**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Mekinist** készítmény alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Melanoma

A trametinib önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedve irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutáció-pozitív melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A trametinib önmagában alkalmazva nem mutatott klinikai hatásosságot olyan betegeknél, akik az előzetes BRAF-gátló kezelés során progrediáltak (lásd 5.1 pont).

A melanoma adjuváns kezelése

A trametinib dabrafenibbel kombinációban alkalmazható felnőtt betegeknél, teljes reszekciót követően a BRAF V600 mutáció-pozitív, III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére.

Nem kissejtes tüdőcarcinóma (NSCLC)

A trametinib dabrafenibbel kombinálva a BRAF V600 mutáció-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
BRAF V600 mutáció pozitív NSCLC betegek	dabrafenib + trametinib	Elsővonal: pembrolizumab + platina + pemetrexed Másodvonal: immunterápiák (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab)	PFS és OS

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi irányelvek javasolják a BRAF V600 mutációra történő szisztematikus szűrést előrehaladott NSCLC esetén. Az ajánlások alapján a BRAF V600 mutációval rendelkező betegek számára javasolt a dabrafenib és trametinib kombinációval történő kezelés első- vagy másodvonalban. Amennyiben a kezelés első vonalban történt, abban az esetben másodvonalban platina alapú kemoterápia javasolt. Igazolt BRAF V600 mutáció esetén a platina alapú kemoterápia elsővonalban is alternatíva lehet.

A driver mutáció negatív esetekben a PD-L1 expresszió szintjének függvényében immunterápia, illetve immunterápia és platina alapú kemoterápia kombinációja javasolható. A 3-as és 4-es teljesítmény státuszú betegek számára BSC alkalmazása javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a BRAF V600 mutációra történő szűrés nem szerepel a jelenleg hatályos finanszírozási protokollban. A BRAF V600 mutációval rendelkező betegek célzott terápiája jelenleg nem támogatott. Előrehaladott vagy metasztatikus, driver mutációval nem rendelkező betegek kezelésére jelenleg tételes támogatás keretében elérhető első- és másodvonalban a pemetrexed és egyes immunterápiák (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab), másodvonalban pedig a nintedanib. Ezen felül HBCS keretében platina alapú kemoterápiás rezsimek, taxán (docetaxel) és bevacizumab hatóanyagok férhetők hozzá.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező első vonalban a pembrolizumab+platina+pemetrexed kombinációt, másodvonalban az immunterápiákat (atezolizumab, nivolumab és pembrolizumab) jelölte meg komparátornak.

A kérelemben a komparátorválasztás módszertana megfelelően be lett mutatva.

A komparátorválasztás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A trametinibbel kombinált dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát egy fázis II-es, három kohorszból álló, multicentrikus, nem randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, melyet IV. stádiumú, BRAF V600 mutációt hordozó, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek körében végeztek. Az elsődleges végpont a teljes válaszadási arány volt, a vizsgálatot végző által értékelve. A PFS-t, OS-t és a válaszreakció időtartamát másodlagos végpontként értékelték. A vizsgálatot a következő 3 kohorsszal végezték:

- A kohorsz (N=84): naponta kétszer 150 mg dabrafenib monoterápia (78 beteg korábban már részesült szisztémás kezelésben)

- B kohorsz (N=59): naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib kombinációs kezelés (57 beteg korábban már részesült szisztémás kezelésben)
- C kohorsz (N=34): naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib kombinációs kezelés (egyik beteg sem részesült korábban szisztémás kezelésben)

A vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány az első vonalba tartozó populációban 61,1% (95%-os CI, 43,5%, 76,9%), a korábban már kezelt populáció esetén 66,7% (95%-os CI, 52,9%, 78,6%) volt. A medián PFS és OS 10,8 hónap és 17,3 hónap volt az elsővonalban kezelt, illetve 10,2 hónap és 18,2 hónap a másodvonalban kezelt betegek körében.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett indikációban elérhető terápiás alternatívákkal szemben nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények.

A TéF saját irodalomkeresés alapján azonosított egy publikált meta-analízist, melyben BRAF V600 mutáció pozitív, korábban metasztatikus betegségekre kezelésben részesült NSCLC-s betegek körében vizsgálták az elérhető másodvonalas szisztémás kezelések hatásosságát (Li et al, 2018). Az elemzés eredményei alapján a dabrafenib+trametinib, pembrolizumab és nivolumab terápiák esetén magasabb ORR és hosszabb PFS és OS volt megfigyelhető a kemoterápiás kezeléssel összehasonlítva korábban kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-s betegek körében.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a dabrafenib+trametinib kombinációra vonatkozó hatásossági és biztonságossági eredmények a 4.1 fejezetben ismertetett pivotális vizsgálatból származnak.

A komparátor terápiák hatásosságát a Kérelmező a Flatiron EDM adatbázisában a Novartis által végzett retrospektív megfigyeléses vizsgálat alapján határozta meg. A vizsgálat az OS-t és PFS-t értékelte BRAF V600 mutáció pozitív NSCLC betegek körében, az alkalmazott komparátorok az immunterápia, platina-alapú kettős kemoterápia, illetve ezek kombinációja voltak. Az elemzés eredményei alapján statisztikailag szignifikáns különbség az OS és PFS tekintetében kizárólag a platina-alapú kettős kemoterápiával szemben volt kimutatható.

A komparátorok biztonságosságára vonatkozó adatok szekunder adatforrásokból származnak.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a dabrafenib+trametinib terápia alapesetben, az első vonalban a pembrolizumab+platina+pemetrexed-del, míg a másodvonal esetében az immunterápiákkal összevetően kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális

egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hónapos ciklusokban 10 éves (másodvonalban 5 éves) időtávval készült.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, BRF113928-as tanulmány C kohorszáinak (másodvonalban a BRF113928 vizsgálat B kohorszáinak) mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a dabrafenib+trametinib hatásosságát elemző BRF113928-as vizsgálatból, míg a komparátorok hatásosságát a Flatiron EDM adatbázisában végzett retrospektív elemzéssel állapították meg. A hasznossági adatok szakirodalmi forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dabrafenib+trametinib terápia esetében első vonalban többlet-egészségnyereséget (0,57 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a pembrolizumab+platina+pemetrexed komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a dabrafenib+trametinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dabrafenib+trametinib terápia esetében másodvonalban többlet-egészségnyereséget (0,15 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az általánosított immunoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 5 éves időtávon. Ennek megfelelően a dabrafenib+trametinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A dabrafenib+trametinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a többlet túlélés (progresszió mentes állapotában eltöltött idő); a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a dabrafenib+trametinib gyógyszerek akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a dabrafenib+trametinib terápia esetében az 1., 2. és 3. év végére 35, 40 és 45 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a dabrafenib+trametinib listaáron számított kiszerezéskénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A BRF113928 vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő (9,5 hónap/10,9 hónap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft (XXX Ft). A komparátor pembrolizumab+platina+pemetrexed bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A pembrolizumab+platina+pemetrexed gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft. Az összevontan kezelt immunterápia gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a dabrafenib+trametinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A két releváns komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A releváns komparátorokkal szembeni összehasonlításához nem állnak rendelkezésre megfelelő evidenciák. A dabrafenib+trametinib kombinációra vonatkozó hatásossági és biztonságossági adatok a 4.1 fejezetben ismertetett pivotális vizsgálatból származnak, a komparátornak jelölt terápiák hatásosságának becslését a kérelmező egy real world adatbázis alapján végezte el, a biztonságossági adatok szekunder adatforrásokból származnak.

A bemutatott Flatiron adatbázison végzett elemzést eredményei alapján a kérelemben jelölt komparátorokkal szemben nem volt statisztikailag szignifikáns többletelőny kimutatható a hatásosság tekintetében.

A relatív hatásosságra vonatkozó becslések ezen eredmények összehasonlításán alapulnak, ennek okán jelentős bizonytalansággal terheltek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a komparátor hatásossági adatait jelentős bizonytalanság sújtja, amely a hatásossági adatok forrásával és az abból nyert adatokra történt illesztésekkel kapcsolatosak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hatásossággal kapcsolatos bizonytalanság egy nem jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja a mellékhatások hasznosságra vonatkozó általánosító feltételezés, mely nem bizonyított hasznossági súlyokat rendel az egyes mellékhatásokhoz. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a mellékhatások okozta hasznosságcsökkenés egy nem számszerűsíthető, az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Jól számszerűsíthető limitáció továbbá, hogy a komparátor hatóanyagok (pembrolizumab, nintedanib, nivolumab, atezolizumab, bevacizumab) esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek keretében a több komparátor kezelés egységára alacsonyabb, mint a publikus listaár. Ezt figyelembe véve a dabrafenib+trametinib kombináció költséghatékonysága az alapesethez képest romlik. A költséghatékonyság igazolásához a közbeszerzési ár figyelembevételével elsővonalban XX%-os, másodvonalban XX%-os árcsökkentés szükséges.

8. Nemzetközi kitekintés

NICE:

Az értékelés folyamatban, várható publikálás 2023. május 10.

SMC:

Nem javasolják a kombináció alkalmazását, mivel nem érkezett kérelem a forgalomba hozatali engedély jogosultjától NSCLC indikációban

CADTH:

- Korábban nem kezelt BRAF V600 pozitív betegek: feltételesen javasolja a kombináció támogatását megfelelő kasszahatás és a pembrolizumab+platina alapú kemoterápiával szembeni költséghatékonyság biztosítása esetén. Az elfogadható teljesítménystátuszú betegek számára támogatják a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.
- Korábban kezelt BRAF V600 pozitív betegek: nem támogatják a kombináció alkalmazását, mivel az értékelés időpontjában (2017. november 2.) rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján a bizottság nem tudta meghatározni a releváns komparátorokkal szemben a hozzáadott klinikai előny mértékét.

IQWiG:

Megfelelő adatok hiánya miatt az iroda nem azonosított hozzáadott terápiás előnyt sem az elsővonalas (komparátorok: ECOG 0-2 esetén platina alapú kemoterápia harmadik generációs citosztatikummal kombinálva), sem a másodvonalas (komparátorok: docetaxel vagy pemetrexed vagy nivolumab vagy BSC) indikáció esetében.

HAS:

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a terápiás előny meghatározása az elérhető alternatívákkal szemben bizonytalan (ASMR V). Ennek okán az iroda kizárólag másodvonalas kezelésként javasolja a terápiát BRAF V600 mutáció esetén.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a dabrafenib+trametinib kombináció hatásossága és biztonságossága alátámasztott a kérelem szempontjából releváns indikációban, ugyanakkor a

hozzáadott terápiás előny mértéke az elérhető egyéb terápiás alternatívákkal szemben nem meghatározható.

A fázis II-es, egykarú pivotális vizsgálat eredményei alapján:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **dabrafenib+trametinib kombináció** mind elsővonalban, mind pedig másodvonalban történő alkalmazás esetén **kismértékű** (ESMO MCBS: 2) klinikai többletelőnyt nyújt, a klinikailag relevánsnak tekinthető **ORR végponton**. Ezt **alacsony evidencia szintű, magas torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A Kérelmező által bemutatott indirekt összevetés eredményei alapján:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **dabrafenib+trametinib** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem megállapítható** a pembrolizumab+platina+pemetrexed és immunterápia **komparátorokhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető PFS és OS **végponton**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a dabrafenib+trametinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a pembrolizumab+platina+pemetrexed és immunterápia komparátorokkal szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a két releváns komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 11%-os (33%-os) árcsökkenés lehet szükséges a dabrafenib+trametinib költséghatékonyságának igazolásához. A dabrafenib+trametinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A benyújtott hatásossági és egyes esetekben mellékhatásokra vonatkozó input adatok nagyfokú bizonytalanságot tartalmaznak