

**OGYÉI**Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet1051 Budapest, Zrínyi utca 3.  
Levél cím: 1372 Postafiók 450.  
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460  
E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu)  
Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)*NYILVÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ - Technológia-értékelő Főosztály*

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Technológia neve</b>                                  | <b>Tafinlar 50 mg filmtabletta, 120x; Tafinlar 75 mg filmtabletta, 120x</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Hatóanyag</b>                                         | dabrafenib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat</b> | A melanoma adjuváns kezelése<br>A trametinibbel kombinált dabrafenib alkalmazható felnőtt betegeknek, teljes reszekciót követően a BRAF V600 mutáció-pozitív, III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?</b>              | új indikációra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Kérelmezett támogatási kategória</b>                  | közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek - speciális támogatási technika: tételes elszámolás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Kérelmezett indikáció</b>                             | új indikáció                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Terápiás szükséglet</b>                               | A nemzetközi terápiás irányelvek ajánlásai szerint a melanoma adjuváns kezelésének terápiás lehetőségei az alábbiak: lokoregionális kezelések / szisztémás kezelések (nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib+trametinib) / obszerváció; adjuváns IFN terápia, klinikai vizsgálatokban történő részvétel.<br>Magyarországon a kérelmezett indikációban jelenleg az interferon alfa hatóanyagú készítmények támogatottak az EÜ100 8/c indikációs pont és a készítmények alkalmazási előírásaiban szereplő terápiás javallatok alapján.<br>Egyedi méltányosságból igénybe vehető kezelésként a betegek egy része nivolumab terápiában részesül a Kérelmező megjelölése szerint kérdőíves felmérésre hivatkozva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Tudományos bizonyítékok</b>                           | A trametinib + dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát a kérelmezett indikációban egy fázis III, randomizált, kettősvak vizsgálatban értékelték (COMBI-AD), melybe az AJCC 7th IIIA (nyirokcsomó metasztázis >1 mm), IIIB vagy IIIC stádiumú betegek kerültek bevonásra. A kontroll-karon placebo, az aktív kezelés karon dabrafenib + trametinib terápiát alkalmaztak 12 hónapig, a dabrafenib-trametinib ill. placebo karon rendre 2,83 ill. 2,75 év medián követési időtartam mellett. A COMBI-AD vizsgálat hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatainak megjelenése 2022. Q4-ben várható az adatok 50%-os elérhetőségével a teljes túlélés az adatok második interim analízisével.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Terápiás hatás jellege</b>                            | A COMBI-AD vizsgálat alapján az elsődleges RFS (kiújulásmentes túlélés) végpont tekintetében a trametinib + dabrafenib statisztikailag szignifikáns előnye igazolódott a placebóval összehasonlítva: 38% vs. 57%; HR: 0,47; 95%CI: 0,39 - 0,58; $p=1,53 \times 10^{-14}$ . A placebo karon a medián RFS-érték 16,6 hónap (CI95%: 12,7 – 22,1) volt, míg a kombinált kezelést kapó karon még nem került elérésre (CI95%: 46,9 – ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>A Kérelmező által választott komparátor</b>           | A Kérelmező a költség-hasznossági modellben a trametinib + dabrafenib kombinációs kezelést az interferon alfa-2b komparátorhoz viszonyítva elemezte, valamint szcenárió-elemzés keretében a nivolumab kezeléssel és az obszervációval is összevetette.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Relatív hatásosság, biztonságosság</b>                | A rendelkezésre álló COMBI-AD klinikai vizsgálatban a kiújulás mentes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns többletelőny igazolódott a placebo kezeléshez képest, a teljes túlélésre gyakorolt hatás mértéke nem megítélhető.<br>A COMBI-AD vizsgálat alapján a trametinib + dabrafenib által nyújtott egészségnyereség előny klinikai jelentőségének meghatározása a releváns komparátorokhoz egy részéhez (nivolumab, interferon) képest nem megállapítható.<br>A Kérelmező egy nem publikált hálózatos meta-analízis alapján számszerűsítette a trametinib + dabrafenib egészségnyereségét a komparátor terápiákhoz viszonyítva.<br>A reszekálható III. stádiumú melanomában szenvedő betegek körében a BRAF mutáció státusztól függetlenül az eredmények alapján a dabrafenib + trametinib kezelés RFS és távoli metasztázis mentes túlélés tekintetében hasonlóan mutatkozott a nivolumab kezeléshez, és statisztikailag szignifikánsan jobbnak bizonyult a hálózatban vizsgált többi kezeléshez (pl. interferon) képest. |



|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |     |                   |                                                                      |                                         |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | A nagy kockázatú (AJCC 7th szerinti IIb-c és IIIa-c stádiumú) BRAF mutáció pozitív betegek esetében az elemzés kivitelezhetőségéhez több feltételezés alkalmazására volt szükséges, melyek torzíthatják az eredményeket. Az eredmények alapján a trametinib + dabrafenib terápia hasonló hatásosságot mutatott az RFS tekintetében a nivolumab, pembrolizumab és a vemurafenib kezelésekhez viszonyítva, és statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek bizonyult a placebo és az ipilimumab kezelésekhez képest.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |     |                   |                                                                      |                                         |                                                                 |
| TéF konklúzió<br><b>Többlet-egészségnyereség</b><br>(kiújulás / betegség-mentes túlélés; vs. obszerváció) | <b><u>Bizonyított</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |                   | Nem kellően alátámasztott                                            |                                         | Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték |
| <b>A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa</b>                                               | CCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CMA | CEA | <b><u>CUA</u></b> | Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült |                                         | Nem készült                                                     |
| TéF konklúzió<br><b>Költség-hatékonyság</b>                                                               | A Kérelmező elemzése alapján a dabrafenib + trametinib terápia a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, a nivolumab terápiához és az obszervációhoz képest költséghatékonynak bizonyult, azonban az interferonnal történő összehasonlítás esetében az ICER értéke magasabb a küszöbértéknél.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |                   |                                                                      |                                         |                                                                 |
| <b>A Kérelmező által becsült betegszám</b><br>(aktív kar)                                                 | 1. év: 13 fő                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |     | 2. év: 23 fő      |                                                                      | 3. év: 33 fő                            |                                                                 |
| TéF konklúzió<br><b>Költségvetési hatás</b>                                                               | megtakarító                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     | semleges          |                                                                      | <b><u>többletkiadást eredményez</u></b> |                                                                 |
| TéF konklúzió<br><b>HTA Összességében</b>                                                                 | <p>A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség feltételezhető a jelenleg támogatott kezelési stratégiákhoz viszonyítva (obszerváció, alacsony dózisú interferon). Az egyedi méltányosságból rendelhető nivolumab kezeléshez viszonyítva a dabrafenib + trametinib kezelés nem nyújt többlet-előnyt a rendelkezésre álló evidenciák alapján.</p> <p>A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján a dabrafenib + trametinib terápia a nivolumab terápiához és az obszervációhoz képest költséghatékonynak bizonyult, azonban az interferonnal történő összehasonlítás esetében az ICER értéke magasabb a küszöbértéknél. A nettó költségvetési hatás a befogadást követő első 3 évre többlet kiadást eredményez.</p> <p>Jelen kérelem következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya és az indirekt elemzésbe bevonható vizsgálatok közötti eltérések,</li><li>• bizonytalanság az egészségnyereség pontos mértékére vonatkozóan, következésképpen a költséghatékonyság vonatkozóan is a hosszútávú, teljes túlélésre vonatkozó adatok hiánya miatt.</li></ul> <p>Befogadása esetén javasolt</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• a legfrissebb evidenciák alapján készült hazai és európai irányelvek hiányában azon betegkör pontos - dokumentálható és ellenőrizhető kritériumok mentén történő - meghatározása, akik esetében adjuváns kezelés szükséges;</li><li>• az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formáiban).</li></ul> |     |     |                   |                                                                      |                                         |                                                                 |



# OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.  
Levélcím: 1372 Postafiók 450.  
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460  
E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu)  
Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

*NYILVÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ - Technológia-értékelő Főosztály*

---

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | A technológia értékelésének felülvizsgálata javasolt a legfrissebb evidenciák felhasználásával: a COMBI AD vizsgálat hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatainak megjelenésekor (pl. az adatok 50%-os elérhetőségével 2022. Q4-ben várható a teljes túlélés az adatok második interim analízise). |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|