

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

Technológia neve	Mekinist 0,5 mg filmtabletta, 30x; Mekinist 2 mg filmtabletta, 30x
Hatóanyag	trametinib
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	A melanoma adjuváns kezelése A trametinib dabrafenibbel kombinációban alkalmazható felnőtt betegeknél, teljes reszekciót követően a BRAF V600 mutáció-pozitív, III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére.
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új indikációra
Kérelmezett támogatási kategória	közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek - speciális támogatási technika: tételes elszámolás
Kérelmezett indikáció	új indikáció
Terápiás szükséglet	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. 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. Egyedi méltányosságból igénybe vehető kezelésként a betegek egy része nivolumab terápiában részesül a Kérelmező megjelölése szerint kérdőíves felmérésre hivatkozva.
Tudományos bizonyítékok	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.
Terápiás hatás jellege	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=1,53×10 ⁻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 –).
A Kérelmező által választott komparátor	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.
Relatív hatásosság, biztonságosság	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. 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. A Kérelmező egy nem publikált hálózatos meta-analízis alapján számszerűsítette a trametinib + dabrafenib egészségnyereségét a komparátor terápiákhoz viszonyítva. 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 Többlet-egészségnyereség (kiújulás / betegség-mentes túlélés; vs. obszerváció)	<u>Bizonyított</u>				Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	<u>CUA</u>	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült		Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	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.						
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 13 fő			2. év: 23 fő		3. év: 33 fő	
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító			semleges		<u>többletkiadást eredményez</u>	
TéF konklúzió HTA Összességében	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. 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. Jelen kérelem következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: • direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya és az indirekt elemzésbe bevonható vizsgálatok közötti eltérések, • bizonytalanság az egészségnyereség pontos mértékére vonatkozóan, következésképpen a költséghatékonyság vonatkozóan is a hosszútávú, teljes túlélésre vonatkozó adatok hiánya miatt. Befogadása esetén javasolt • 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; • az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formáiban).						



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
Web: 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).
--	---