

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Mektovi 15 mg filmtabletta 84x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő már meglévő pont szerint:

- 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 14. pontja: előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

A készítmény hatóanyaga, az L01EE03 ATC-kódú binimetinib hatóanyag, mely jelenleg új hatóanyag a tételes elszámolású kategóriában.

A **binimetinib encorafenibbel kombinációban** alkalmazandó.

A **Mektovi 15 mg filmtabletta 84x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

Melanoma

Az encorafenibbel kombinált binimetinib irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 mutációt hordozó melanomában szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott.

Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC)

Az encorafenibbel kombinált binimetinib előrehaladott, BRAF V600E mutációt hordozó nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott.

Az alkalmazási előírásban szereplő indikáció a megjelölt tételes ponthoz képest szűkítést tartalmaz.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutáció-pozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek	Kombinációban: naponta kétszer 45 mg binimetinib és naponta egyszer 450 mg encorafenib	dabrafenib + trametinib kombináció cobimetinib+ vemurafenib kombináció immunterápiák: nivolumab, pembrolizumab	PFS, OS, ORR, CR, PR, TTR, DOR, DCR, BOR, SD, PD Életminőség AE
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutáció-pozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek	Kombinációban: naponta kétszer 45 mg binimetinib és naponta egyszer 450 mg encorafenib	indirekt összehasonlítás dabrafenib + trametinib kombináció cobimetinib+ vemurafenib kombináció direkt összehasonlítás: encorafenib monoterápia vemurafenib monoterápia	PFS, OS, ORR, CR, PR, TTR, DOR, DCR, BOR, SD, PD Életminőség AE

Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	COLUMBUS vizsgálat populációja	kombinációban: naponta egyszer 450 mg encorafenib (kilenc 50 mg-os tbl) és naponta kétszer 45 mg binimetinib	dabrafenib +vemurafenib kombináció cobimetinib+trametinib kombináció	PFS, OS, TTD, AD OR
---	--------------------------------	--	---	---------------------

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az **Up-To-Date szakértői portál** összefoglalója szerint: Az áttétes melanómában szenvedő betegeknél első lépésként meg kell történnie a molekuláris diagnosztikának, hiszen ez dönti el, hogy a targetkezelésekre alkalmasak lesznek-e.

Jelenlegi első vonalbeli **standard kezelés** reseccálhatatlan III./IV. stádiumú melanómára az immunellenőrzőpontgátló- (immune checkpoint inhibitor, **ICI**) **terápia** a következők szerint:

- **PD-1 gátlás (nivolumab) és CTLA-4 gátlás (ipilimumab) kombinációja (1.B)**
- Akik nem tolerálják a kombinációt azoknál a monoterápia jöhet szóba: PD-1 gátlás nivolumab, pembrolizumab (2.C)

Azok akiknél nem választható elsőként az immunterápia a *target terápiákat* ajánlják:

- BRAF V600-mutált melanómára: **BRAF gátlás** kombinálva **MEK gátlással**. A következő kombinációkban: dabrafenib + trametinib, **encorafenib** + **binimetinib** és vemurafenib+cobimetinib (1.B)
- IIIB/C stádiumú, IVM1a melanómára (AJCC hetedik kiadás): talimogene laherparepvec (T-VEC) is lehetőség (1.B)

A guideline-ok hangsúlyozzák, hogy minden betegnél egyéni mérlegelés szükséges.

A terápiaválasztást befolyásolja a beteg társbetegségei, szociális körülményei, személyes preferenciája (pl. orális vs. parenterális), valamint a hatályban lévő finanszírozási protokoll. A két gyógyszercsoport esetében kiemelendő az eltérő mellékhatásprofil, amelynek figyelembevétele fontos a terápia döntésekor.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, **14. pont szerint a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok és a támogatott indikáció: előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelése.** Támogatott hatóanyagok: nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, dabrafenib, vemurafenib, cobimetinib, trametinib.

A metasztatikus betegség kezelésére elfogadott immunterápiás szerek a pembrolizumab, a nivolumab, a nivolumab + ipilimumab, valamint a nivolumab + relatlimab.

A terápiás célpontok és prediktív markerek azonosítására alkalmas molekuláris diagnosztikai vizsgálatok egyre fontosabb szerepet kapnak a melanomaellátásban Magyarországon is.

A jelenleg hatályos **finanszírozásra vonatkozó onkológiai intézményi tájékoztató** (NEAK 2024. májustól érvényes finanszírozási megkötések) alapján alkalmazható kezelések:

Melanoma kezelése: A nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanómában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére az alábbi hatóanyagok

választhatók: -BRAF negatív betegek esetén elsőként választandó készítmény a nivolumab hatóanyagot tartalmazó Opdivo -Pembrolizumab hatóanyag tekintetében csak a már megkezdett terápiák folytathatók.

BRAF pozitív betegek esetén továbbra is a **dabrafenib+trametinib kombináció az elsőként választandó terápia**. Előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére -szabadon választható a nivolumab hatóanyagot tartalmazó Opdivo készítmény kombinációban is -illetve a pembrolizumab hatóanyagot tartalmazó Keytruda készítmény.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező által választott kombinációban alkalmazott komparátorok: a tramenitib és dabrafenib illetve a vemurafenib és cobimetinib terápiák.

Az onkológiai intézményi tájékoztató (NEAK 2024. májustól érvényes finanszírozási megkötések) a **dabrafenib+trametinib kombinációt ajánlja elsőként választandó terápiának BRAF V600 mutáció esetén**.

Ezekkel direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A Columbus vizsgálatban komparátorként alkalmazott binimetinib és vemurafenib monoterápiák a *klinikai gyakorlat és irányelvek szempontjából nem releváns komparátorok*.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, de nem teljeskörű.

A finanszírozási intézményi tájékoztató ajánlása alapján az *immunterápiák (nivolumab és pembrolizumab)* alkalmazása is szóba jöhet.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Tekintettel arra, hogy jelen kérelem hatókörét nézve a monoterápiákkal való összevetés nem releváns ezért az elvégzett klinikai vizsgálatot csak röviden mutatjuk be a vezetői összefoglalóban:

BRAF V600 mutáns irresecabilis vagy metastatikus melanoma vizsgálat (COLUMBUS vizsgálat)

Az encorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés biztonságosságát és hatásosságát egy két részből álló, III. fázisú, randomizált (1:1:1), aktív kontrolllos, nyílt, multicentrikus, irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 E vagy K mutációt hordozó melanómában szenvedő betegek részvételével folyó vizsgálatban értékelték.

A vizsgálat 1. része

A vizsgálat 1. részében a betegeket randomizálva csoportokba osztották: az egyik csoport naponta kétszer 45 mg binimetinibet és 450 mg encorafenibet (Combo 450-es, n=192), a második naponta egyszer 300 mg encorafenibet (a továbbiakban Enco 300-as, n=194) vagy naponta kétszer 960 mg vemurafenibet (a továbbiakban Vem, n=191) kapott per os. A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatódott.

A vizsgálat 2. részét azzal a céllal tervezték meg, hogy a binimetinib hozzáadott hatása felmérhető legyen az encorafenib + binimetinib kombinált kezelésben.

A vizsgálat során az encorafenib napi orális 300 mg-os, a naponta kétszer 45 mg binimetinibbel együtt adott (Combo 300-as, n=258) PFS értékének és az Enco 300-as (n=280, köztük az 1. részből 194, és a 2. részből 86 beteg) PFS értékének összehasonlítása történt. A 2. részbe történő bevonás akkor kezdődött meg, amikor az 1. rész összes betege átesett a randomizáción.

Az encorafenib és binimetinib kombináció 7,6 hónappal hosszabb, statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott PFS tekintetében (14,9 hónap; 95% CI, 11,0-18,5) a vemurafenib monoterápiás karhoz képest. (7,3 hónap; 95% CI, 5,6-8,2). ($p < 0,001$)

A vizsgálat legfontosabb másodlagos eredményeihez hierarchikus statisztikai vizsgálati stratégiát alkalmaztak. A független felülvizsgálat során az encorafenib és binimetinib kombinációban alkalmazott PFS mediánja számszerűen nagyobb volt az **encorafenib 300 mg-os monoterápiához képest, de nem ért el statisztikai szignifikanciát** (14,9 hónap versus 9,6 hónap; HR 0,75 95% CI: 0,56-1,00; kétoldalas $p=0,051$).

Mivel a hierarchikus statisztikai szignifikancia előre meghatározott kritériumai nem teljesültek, a hierarchia további másodlagos elemzéseit (2. rész PFS-elemzés, időközi teljes túlélés elemzés és végső teljes túlélés (OS) elemzés) nem lehetett formális elemzésként értékelni, ezért azok csak leíró céllal kerülnek bemutatásra.

Indirekt összehasonlítás:

Más BRAF-gátló + MEK-gátló kombinációval nem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlító vizsgálat ezért egy *saját, hálózatos metatanalízist (szisztémás irodalomkutatót követően) NMA-t* nyújtott be a Kérelmező.

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlítás az eredményei alapján az **encorafenib +binimetinib kombináció** dabrafenib és a trametinib, valamint a vemurafenib és a cobimetinib kombinációkkal szemben PFS, OS, és HRQOL **végpontban klinikai többletelőnye nem bizonyított.**

Az NMA eredmények bizonytalanságai főként a módszertani korlátokból, valamint a bevont vizsgálatok (7 vizsgálatból 5) nyílt elrendezéséből fakadtak. A kis elemszámok (különösen a HRQoL-hálózatban), a vizsgálatok nyomon követésének hosszában mutatkozó eltérések (2 évtől 6 évig), a vizsgálatok közötti különbségek az OS medián követési idejében (11 hónaptól 33,3 hónapig), dakarbazin bevonása a hálózatokba torzíthatják az eredmények megítélését.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a Columbus vizsgálat és a mellékelt hálózatos metaanalízis eredményein alapszik.

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 az encorafenib + binimetinib (EncoBini) terápia alapesetben a trametinib + dabrafenib, illetve a cobimetinib + vemurafenib kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve az élethosszig tartó időtávon túl számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, COLUMBUS vizsgálat mintáját alapul véve készítették el irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutáció-pozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek esetében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az encorafenib + binimetinib és a vemurafenib terápiát összevető COLUMBUS vizsgálatból, és egy hálózati metaanalízisből, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálat első részéből (post-hoc) és szekunder 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 az encorafenib + binimetinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a trametinib + dabrafenib elsődleges komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően az encorafenib + binimetinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (11 741 838 Ft/QALY).

Az igazolt klinikai többlettelőny hiányában a TéF CMA számításokat készített. A költségminimalizáció teljesüléséhez a EncoBini kombináció mindkét felének termelői árának XXX%-os csökkentése szükséges.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező epidemiológiai adatokkal támogatott saját becslése alapján a teljes kezelt betegszám az encorafenib + binimetinib terápia esetében 100%-os piaci részesedést feltételezve az 1., 2., 3., és 4. év végére 6, 13, 29 és 56 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a binimetinib kérelmezett kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft, az encorafenib bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft, így a kombinációs gyógyszeres kezelés várható havi költsége XXX Ft. A trametinib + dabrafenib komparátor esetén a gyógyszeres kezelés havi költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A kérelmezett terápia befogadása nélkül a becsült bruttó támogatáskiáramlás 4 évre vonatkozóan XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft. A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, az encorafenib + binimetinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft). A Kérelmező által becsült nettó költségvetési hatás alapján XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft megtakarítás várható.

A TéF számítási szerint a Kérelmező feltételezései mentén a binimetinib kombinációs terápia támogatásba vétele 4 évre összesen XXX Ft megtakarítással jár. A TéF véleménye alapján a várható piaci átrendeződések alapján támogatáskiáramlás valószínűsíthető a finanszírozó részére.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak:

A COLUMBUS vizsgálat egyik legjelentősebb korlátja, hogy nem a jelenlegi standard terápiákkal történt összehasonlítás. Ebben a tekintetben az encorafenib monoterápia és a vemurafenib monoterápia nem klinikailag releváns komparátor.

A vizsgálat nyílt elrendezése miatt az eredmények megítélése bizonytalan. A statisztikai hierarchia miatt bizonytalan az OS-adatok értékelése.

A vizsgálatból kizárták a KIR metasztázissal bíró valamint magasabb ECOG PS > 1 státuszú betegeket. Ezekre jellemzőbb a súlyosabb betegséglefolyás és kedvezőtlenebb prognózis. Bár a klinikai gyakorlatban ezek a betegek profitálhatnának a encorafenib+binimetinib kombináció előnyeiből. A kapott eredmények csak a ECOG 0-1 közötti státuszú betegekre vonatkoztathatóak.

A COLUMBUS vizsgálatban részt vevő betegek közül nagyon kevesen kaptak előzetes immunterápiás kezelést, ami eltérhet a hazai klinikai gyakorlattól.

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból (NMA) származnak, az encorafenib +binimetinib kombináció dabrafenib és a trametinib, valamint a vemurafenib és a cobimetinib kombináció szemben PFS, OS, és HRQOL végpontban szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Az NMA eredmények bizonytalanságai főként a módszertani korlátokból, valamint a bevont vizsgálatok (7 vizsgálatból 5) nyílt elrendezéséből fakadtak. A kis elemszámok (különösen a HRQoL-hálózatban), a vizsgálatok nyomon követésének hosszában mutatkozó eltérések (2 évtől 6 évig), a vizsgálatok közötti különbségek az OS medián követési idejében (11 hónaptól 33,3 hónapig), dakarbazin bevonása a hálózatokba torzíthatják az eredmények megítélését.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó evidencia az encorafenib + binimetinib kombináció és a dabrafenib + trametinib, valamint a cobimetinib + vemurafenib komparátorok összevetésében irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutáció-pozitív melanómában szenvedő felnőtt betegek esetében. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

Továbbá az egészség-gazdaságtani elemzés releváns végpontjain nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az NMA-ban összehasonlításra kerülő eljárások hatásossági eredményei között és az indirekt összehasonlítások eredményei széles CI intervallumokat mutatnak. A hatásosságban mutatkozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem kellően megalapozott.

A COLUMBUS vizsgálatban részt vevő betegek közül nagyon kevesen kaptak előzetes immunterápiás kezelést, ami eltérhet a hazai klinikai gyakorlattól. Továbbá az eredmények nem teljesen reprezentálják azokat a betegeket, akik rosszabb ECOG státusszal (a klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a teljesítmény státusza 2 vagy annál rosszabb volt) vagy agyi áttétekkel rendelkeznek. Így az eredmények általánosíthatósága korlátozott.

Vonaliság kérdése: Nincs egyértelmű konszenzus az immunterápiák és a célzott terápiák sorrendjéről az előrehaladott melanóma kezelésében, ami nehezíti a kezelési útvonalak meghatározását.

Klinikai gyakorlati alkalmazás korlátai: A kezelések közötti választás nem csak a hatékonyságon, hanem a biztonságossági profilon és a betegpreferenciákon alapul, ami további egyéni tényezőket von be az értékelésbe.

A Kérelmező az alapeseti elemzése során 10%-os árcsökkentéssel számolt a kérelmezett terápiára vonatkozóan. A MEP beállítást csak szcenárióelemzés keretében kellett volna figyelembe venni.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **angliai NICE** 2019.02.27-én kelt állásfoglalása kereskedelmi megállapodáshoz kötötte az encorafenib és binimetinib kombináció befogadását.

A **kanadai CDA AMC** 2021. július 26-án a Braftovi/Mektovi kombinációt a betegek bevonására, valamint arra vonatkozó megkötéssel támogatásba vette.

Az **ír NCPE** 2019.01.23-án gyors értékelés után teljes értékelésre bocsájtotta, majd 2019. májusában támogatásba fogadta előzetes ármegegyezés alapján.

A **francia HAS** 2024. november 27-én kelt értékelése alapján a Braftovi+Mektovi kombináció mérsékelt előnye alapján a 100% támogatású készítmény listára ajánlotta.

A **német IQWiG** 2019.03.19-i értékelése klinikai hozzáadott előnyt a Braftovi/Mektovi kombináció alkalmazásakor nem állapított meg a vizsgált indikációban.

9. Konklúzió

A hatásosságra/eredményességre vonatkozó adatok bizonytalanságot hordoznak: a COLUMBUS vizsgálat egyik legjelentősebb korlátja, hogy nem a jelenlegi standard terápiákkal történt összehasonlítás.

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlítás (NMA) eredményei alapján az encorafenib +binimetinib kombináció dabrafenib és a trametinib, valamint a vemurafenib és a cobimetinib kombinációkkal szemben PFS, OS, és HRQOL végpontban klinikai többletelőnye nem bizonyított.

A kérelmezett indikációban jelenleg elérhetők támogatott terápiák.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az encorafenib + binimetinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a trametinib + dabrafenib komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A költségminimalizáció teljesüléséhez az EncoBini kombináció mindkét készítményének termelői árának XXX%-os csökkentése szükséges. Az encorafenib + binimetinib társadalombiztosítási támogatásba vétele a Kérelmező becslése alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére. A TéF



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

véleménye alapján a várható piaci átrendeződések alapján támogatáskiáramlás valószínűsíthető a finanszírozó részére.

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

- a hatásosságra vonatkozó klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).