

Kombinácia liekov Tafinlar a Mekinist na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26188, 26189; ATC skupina: L01EC02, L01EE01; ŠÚKL kód: 6956A, 0781B).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 06.12.2022*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Jana Blahová, PhD., Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre kombináciu liečiv dabrafenib (TAFINLAR) a trametinib (MEKINIST) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 28.7.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.7.2022), t.j. termín 6.12.2022.

Upozornenie pre pacienta!

Kombinácia liekov Tafinlar a Mekinist aktuálne **nie je** v hodnotenej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Kombinácia liekov Tafinlar a Mekinist je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre kombináciu liekov Tafinlar a Mekinist zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 06.12.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** kombinácie liekov Tafinlar a Mekinist. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Malígny melanóm je nádorové ochorenie melanocytov a tvorí približne 4% malígnych nádorov. Rizikovými faktormi sú pozitívna rodinná anamnéza, ultrafialové žiarenie, imunosupresívna liečba, chemoterapia alebo imunoterapia, fototyp 1-2.

Malígny melanóm v III. štádiu zahŕňa patologicky zdokumentované postihnutie regionálnych lymfatických uzlín a/alebo prítomnosť tranzitných alebo satelitných metastáz. Pacienti s ochorením v štádiu III sú zaradení do štádia IIIA, IIIB, IIIC alebo IIID v závislosti od rozsahu regionálneho lymfatického ochorenia, ako aj stavu primárneho vredu nádoru a hrúbky. K resekcii melanómu sa pristupuje krátky čas po tom, ako je pacientovi diagnostikované III. štádium ochorenia. Miera 5-ročného melanóm-špecifického prežívania sa pohybuje od 93% u pacientov s ochorením v štádiu IIIA po 32% u pacientov s ochorením v štádiu IIID.

Liečivo dabrafenib (liek TAFINLAR) a liečivo trametinib (liek MEKINIST) sú určené ako adjuvantná liečba pre dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF génu, po kompletnej resekcii. EMA¹ schválila použitie lieku TAFINLAR v krajinách Európskej únie 26. augusta 2013 a dátum posledného predĺženia registrácie je 8. mája 2018 (marketing authorisation) a lieku MEKINIST dňa 30. júna 2014 a dátum posledného predĺženia registrácie je 14. februára 2019 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o rozšírenie indikačných obmedzení pre obe liečivá dňa 28.7.2022 a žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia o adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii, pre kombináciu dabrafenibu a trametinib. Adjuvantná liečba je hrazená do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nezvládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov.

Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. • MKCH-10²: C43 • MeSH³: melanoma <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. Adjuvantná liečba je hrazená do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nevládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib je inhibítor kináz RAF, ktorý má inhibovať rast buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF. • Trametinib je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivity mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. Má inhibovať aktiváciu a kinázovú aktivitu MEK, čím má viesť k inhibícii rastu buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF. • Kombinácia liečiv dabrafenib a trametinib má poskytovať súbežnú inhibíciu dráhy, ktorá bez potlačenia vedie k invazívnemu rastu buniek. <p>MeSH: dabrafenib, trametinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. • V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po resekcii. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia komparátora na Slovensku bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS (relaps-free survival; prežívanie bez relapsu) • FFR (freedom from relapse; neprítomnosť relapsu) • DMFS (distant metastasis free survival; prežívanie bez vzdialených metastáz) <p>Kvalita života</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴ a FACT-M⁵ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1, 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁵ FACT-M = dotazník Funkčné hodnotenie pacientov s protinádorovou liečbou melanómu (z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; dotazník má 51 otázok).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁶-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.