

26

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
20...2019...-06...16 mėn... d.
Nr. 3-10264



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

El. paštas: liudvika.starkiene@novartis.com, ramune.lauciuviene@novartis.com

Kopija:

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2019-06-13

Nr. (182) BK-
1190

2019-04-16

Nr. (10.3.2.1-
25)10-2621

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

Tafinlar (dabrafenibas) 50 mg, 75 mg kietosios kapsulės ir Mekinist (trametinibas) 0,5 mg, 2 mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Trametinibas

Melanoma

Trametinibas, vartojamas monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota nerėzekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui. Klinikinis trametinibo monoterapijos veiksmingumas pacientams, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, neįrodytas.

Adjuvantinis melanomos gydymas

Trametinibas derinyje su dabrafenibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos.

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Trametinibas, vartojamas derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas progresavęs nesmulkialastelinis plaučių vėžys su BRAF V600 mutacija, gydymui.

Dabrafenibas

Melanoma

Dabrafenibas, vartojamas monoterapijai ar derinyje su trametinibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui.

Adjuvantinis melanomos gydymas

Dabrafenibas derinyje su trametinibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Dabrafenibas, vartojamas derinyje su trametinibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas progresavęs nesmulkialąstelinis plaučių vėžys su BRAF V600 mutacija, gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Melanomos adjuvantiniam gydymui (C43).

Trametinibas derinyje su dabrafenibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos (C43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Trametinibas

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE25

Veikimo mechanizmas

Trametinibas yra grįžtamasis, selektyvus, alosterinis mitogeno aktyvintosios užląstelinį signalą reguliuojančios kinazės 1 (angl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1* [MEK1]) ir MEK2 aktyvinimo bei kinazės aktyvumo inhibitorius. MEK baltymai yra su užląstelinio signalizavimu susijusių kinazių (angl. *the extracellular signal-related kinase* [ERK]) veikiamų procesų sudėtinė dalis. Melanomos ir kitokio vėžio atvejais šiuo keliu dažnai aktyvinamos mutavusios BRAF formos, kurios aktyvina MEK. Trametinibas slopina BRAF sukeltą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazės aktyvumą. Trametinibas slopina melanomos su BRAF V600 mutacija ląstelių linijų augimą ir parodė priešnavikinį aktyvumą gyvūnų melanomos su BRAF V600 mutacija modeliuose.

Derinys su dabrafenibu

Dabrafenibas yra RAF kinazių inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija suaktyvina su RAS/RAF/MEK/ERK susijusius procesus. Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl, vaistinių preparatų derinys, slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys parodė priešnavikinį melanomos aktyvumą su

BRAF V600 mutacija ląstelių kultūrų mėginiams *in vitro* ir vėlina melanomos su BRAF V600 mutacija ksenotransplantantų atsparumo atsiradimą *in vivo*.

Dozavimas

Rekomenduojama trametinibo, vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą. Rekomenduojama kartu su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozė yra 150 mg du kartus per parą.

Dabrafenibas

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai. ATC kodas – L01XE23.

Veikimo mechanizmas

Dabrafenibas RAF kinazės inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija aktyvina RAS/RAF/MEK/ERK signalizavimą. BRAF mutacijų labai dažnai buvo aptikta specifinių vėžių atveju, įskaitant maždaug 50 % melanomos atvejų. Dažniausiai pastebėta BRAF mutacija yra V600E, kuri sudaro maždaug 90 % BRAF mutacijų, kurios buvo nustatytos melanomos atveju.

Derinys su trametinibu

Trametinibas yra grįžtamojo poveikio, selektyvus, alosterinis mitogenų aktyvuotos ekstraceliulinio signalų perdavimo mechanizmo reguliuojamos kinazės 1 (angl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1* - MEK1), MEK2 aktyvinimo ir kinazių aktyvinimo inhibitorius. MEK baltymai yra su ekstraceliuliniu signalų perdavimo mechanizmu susijusių kinazių (angl. *extracellular signal-related kinase* - ERK) sudėtinės dalys. Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl vaistinių preparatų derinys slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys sukelia sinergistinį poveikį melanomos su BRAF V600 mutacija ląstelių kultūrų mėginiams *in vitro* ir vėlina melanomos su BRAF V600 mutacija ksenotransplantantų atsparumo atsiradimą *in vivo*.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 150 mg dabrafenibo (vartojamo monoterapijai ar derinyje su trametinibu) (po dvi 75 mg kapsules) du kartus per parą (atitinka visą 300 mg paros dozę). Rekomenduojama trametinibo, vartojamo kartu su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu melanomai gydyti kompensuojama (vaistiniai preparatai įrašyti į A sąrašą): vemurafenibas (pirmos eilės suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina ar metastazavusi melonoma su BRAF V600 mutacija, monoterapijai), dabrafenibas (pirmos eilės suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina ar metastazavusi melonoma su BRAF V600 mutacija, monoterapijai), kobimetinibas (pirmaeiliam suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina ar metastazavusi melonoma su BRAF V600 mutacija, gydymui), trametinibas (pirmaeiliam suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina ar metastazavusi melonoma su BRAF V600 mutacija, gydymui), pembrolizumabas (kai nenustatyta BRAF V600 mutacija. Prieš paskiriant gydymą būtina atlikti BRAF mutacijos nustatymo tyrimą; antraeiliam gydymui, kai nustatyta BRAF V600 mutacija), nivolumabas (kai nenustatyta BRAF V600 mutacija. prieš paskiriant gydymą būtina atlikti BRAF mutacijos nustatymo tyrimą; antraeiliam gydymui, kai nustatyta BRAF V600 mutacija), chemoterapija.

Dabrafenibas (L01XE23), kaip ir vemurafenibas (L01XE15), yra BRAF inhibitorius, taip pat sutampa šių vaistinių preparatų 4-as ATC lygmuo, todėl vertinama, kad dabrafenibas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) – 3 balai.

Trametinibas (L01XE25), kaip ir jau kompensuojami kobimetinibas (L01XE38) yra MEK/ERK inhibitorius, taip pat sutampa šių vaistinių preparatų 4-as ATC lygmuo, todėl vertinama, kad trametinibas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) – 3 balai.

Atsižvelgiant į tai, kad abu vaistiniai preparatai vertinami kaip naujos veikliosios medžiagos, priklausančios jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas, derinio farmakologinis naujoviškumas vertinamas taip pat, t.y. 3 balai.

Tarnyba pažymi, kad farmakologinio naujoviškumo balas yra priskiriamas pagal ligos (taigi, šiuo atveju – melanomos) gydymui pricinamus preparatus (Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ priedo II skyriaus 8 punktą „Vaistinio preparato naujoviškumo siūlomai ligai gydyti apibūdinimas ir pagrindimas“), todėl į ligos stadijas nėra atsižvelgiamas.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- Long GV et al. *Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10.*
- Hauschild A et al. *Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018 Oct 22;JCO1801219. doi: 10.1200/JCO.18.01219. [Epub ahead of print]* – tyrimo COMBI-AD ilgesnio stebėjimo rezultatai ir išgydymo dažnio modelio analizės duomenys.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Baly suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
COMBI-AD	1	0		1	0		1	3

*Visą kartą patvirtinama: 1=taip, ne=0; 0=ne.
 **Visą kartą patvirtinama: 1=taip, ne=0; 0=ne.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

COMBI-AD – tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti III stadijos odos melanoma su BRAF V600E/K mutacija sergantys pacientai, kuriems atlikta visiška melanos rezekcija. Į tyrimą įtraukti 870 pacientų, kurie santykiu 1:1 randomizuoti į tiriamąją dabrafenibo/trametinibo (n=438) ir kontrolinę placebo (n=432) grupes. Randomizacija buvo stratifikuota pagal BRAF mutacijos tipą (V600E ar V600K) ir ligos stadiją (IIIA, IIIB ar IIIC). Tiriamajai grupei skirta 150 mg geriamojo dabrafenibo 2 kartus per dieną ir 2 mg geriamojo trametinibo 1 kartą per dieną, o kontrolinei grupei skirtos 2 tabletės placebo. Gydymas tęstas 12 mėn. arba iki melanos recidyvo, nepriimtino vaistų toksiškumo ar mirties. Stebėjimo dėl recidyvo tęstas iki pirmo recidyvo, o vėliau pacientai buvo stebimi dėl BI.

Įtraukimo kriterijai:

1. ≥ 18 metų amžiaus;
2. Histologiškai patvirtinta III stadijos (IIIA [limfmazgių metastazės >1 mm], IIIB arba IIIC stadijos) odos melanoma su BRAF V600 E/K mutacija, patvirtinta centrinėje laboratorijoje naudojant testą bioMérieux BRAF ThxID;
3. Per paskutiniąsias 12 savaičių iki randomizacijos buvo atlikta visiška melanos rezekcija kartu su visiška limfonodektomija;
4. Pacientas gali nuryti geriamus medikamentus, nėra virškinimo trakto sutrikimų, kurie darytų įtaką absorbcijai (malabsorbcijos sindromas ar plonosios žarnos);
5. Bendra būklė pagal ECOG 0-1.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Žinoma gleivinės ar akių melanoma, ar nerezektabilios tranzitinės metastazės;
2. Atokiosios metastazės;
3. Anksčiau skirta sisteminė priešvėžinė terapija ar spindulinė terapija melanomai gydyti;
4. Anksčiau ar dabar diagnozuotas kitas piktybinis navikas, įskaitant ankstesnę melanomą. Išimtys: pacientai, kurie bent 5 metus buvo be ligos atsinaujinimo (angl. *disease-free*) arba jei atlikta visiška kito nei melanoma odos naviko rezekcija arba tie pacientai, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl karcinomos *in situ* (pvz., gimdos kaklelio vėžys *in situ*, atipinė melanocitinė hiperplazija ar melanoma *in situ*, dauginės pirminės melanosos ar kiti piktybiniai navikai, dėl kurių pacientai buvo laikomi *disease-free* 5 metus).
5. Buvusi ar esama kardiovaskulinė liga;
6. Buvusi ar esama tinklainės venos okliuzija ar centrinė serozinė retinopatija.

Pradinės charakteristikos. Pradinės tiriamųjų charakteristikos buvo panašios tarp grupių (1 lentelė). 154 (18%) pacientų buvo diagnozuota IIIA, 356 (41%) – IIIB, 347 (40%) – IIIC stadijos melanoma; 13 (1%) pacientų diagnozuota nepatikslinta III stadijos melanoma. 792 (91%) turėjo BRAF V600E mutaciją, o 78 (9%) pacientų nustatyta BRAF V600K mutacija.

1 lentelė. Pradinės tyrime COMBI-AD dalyvavusių pacientų charakteristikos

Amžius (metai)		
Amžiaus mediana (intervalas)	50 (18-89)	51 (20-85)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	195 (45)	193 (45)
Moterys	243 (55)	239 (55)
Bendra būklė pagal PSO, n (proc.)		
0	402 (92)	390 (90)
I	33 (8)	41 (9)
Nežinoma	3 (1)	1 (<1)
BRAF mutacija, n (proc.)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K†	41 (9)	37 (9)
Ligos stadija prieš įtraukiant į tyrimą, n (proc.)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III nepatikslinta	5 (1)	8 (2)
Teigiamų (mts.) limfmazgių skaičius, n (proc.)		
1	177 (40)	183 (42)
2 ar 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Nežinoma	30 (7)	27 (6)
Nustatytas limfmazgių pažeidimo tipas, n (proc.)		
Mikroskopinis	152 (35)	157 (36)
Makroskopinis	158 (36)	161 (37)
Nežinomas	128 (29)	114 (26)
Pirminis naviko išopėjimas, n (proc.)		
Taip	179 (41)	177 (41)
Ne	253 (58)	249 (58)
Nežinomas	6 (1)	6 (1)
Tranzitinės metastazės, n (proc.)‡		
Taip	51 (12)	36 (8)
Ne	387 (88)	395 (91)
Nežinoma	0	1 (<1)

* Procentai dėl apvalinimo gali nestekti 100.

† Vienam pacientui buvo nustatyta BRAF V600E ir BRAF V600K, jis įtrauktas į V600K grupę.

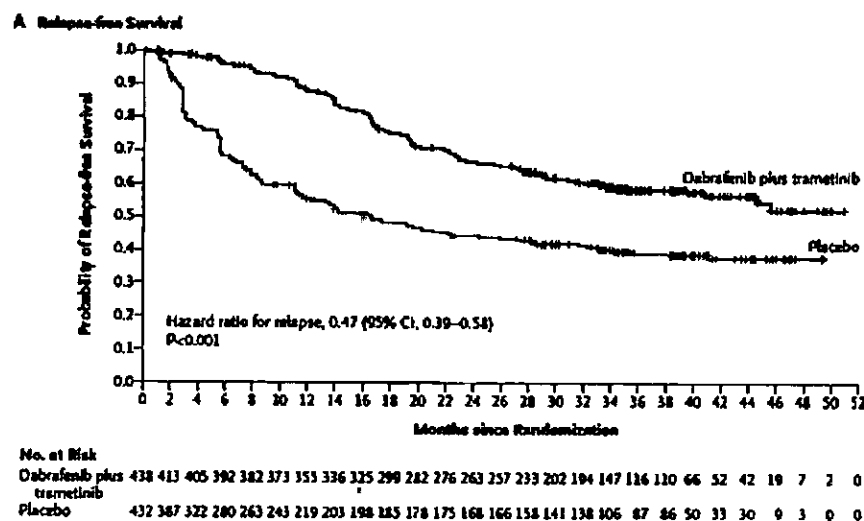
‡ Tranzitinėse metastazėse yra kliniškai akivaizdžių odos arba poodinių metastazių, kurios yra daugiau kaip 2 cm atstumu nuo pirminės melanomos, regione tarp pirminės melanomos ir regioninio pirmojo limfmazgio.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: Išgyvenamumas be ligos recidyvo (IBLR), apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos recidyvo ar mirties dėl bet kokios priežasties.

Antrinės vertinamosios baigtys:

1. Bendrasis išgyvenamumas (BI). Iš anksto numatyta, kad BI bus vertinamas hierarchiniu būdu tik tuo atveju, jei pagrindinė vertinamoji baigtis bus statistiškai reikšminga. BI įvertinti naudotas trijų etapų *Lan-DeMets* nuoseklus grupinis dizainas su *O'Brien-Fleming* tipo riba, kuri buvo naudota nustatyti reikšmingumo slenkstį pirmajai tarpinei BI analizei ($p=0,000019$).
2. Išgyvenamumas be atokiųjų metastazių (IBAM). Laikas nuo randomizacijos iki atokiųjų metastazių nustatymo ar mirties dėl bet kokios priežasties, kas įvyko pirmiau.
3. Laikas be ligos recidyvo (LBLR). Laikas nuo randomizacijos iki lokalaus ar atokaus (metastazės) ligos recidyvo, ar naujos pirminės melanomos. Pacientai cenzūruoti pagal mirties priežastį, kitą nei melanoma ar su gydymu susijęs toksiškumas.
4. Saugumas.

Rezultatai. Duomenų vertinimo metu (2017 birželio 30 d.), minimali stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 2,5 metai (mediana 2,8 metai). Tuo metu, ligos recidyvas nustatytas 163 iš 438 (37%) trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 247 iš 432 (57%) placebo grupėje. Tyrėjų įvertinto IBLR (pagrindinė vertinamoji baigtis) mediana buvo nepasiekta trametinibo/dabrafenibo grupėje (95% PI 44,5 – nepasiekta) ir 16,6 mėnesių (95% PI 12,7 – 22,1) placebo grupėje; rizikos santykis (RS) recidyvui ar mirčiai 0,47 (95% PI 0,39 – 0,58), $p<0,001$.



Duomenų analizės metu buvo įvykusios 153 mirtys: 60 (14%) trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 93 (22%) placebo grupėje. Dažniausia mirties priežastis buvo melanoma (54 (12%) ir 77 (18%), atitinkamai). Kitos mirtys (6 trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 16 placebo grupėje) buvo siejamos su „kitomis“ ar nežinomomis priežastimis. Remiantis pirmosios tarpinės BI analizės duomenimis, kuri sutapo su IBLR vertinimo data, apskaičiuotas 1 metų BI buvo 97%, 2 metų – 91%, 3 metų – 86% trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 94%, 83%, 77%, atitinkamai, placebo grupėje; mirties RS 0,57; 95% PI 0,42 – 0,79; $p=0,0006$. Pažymėtina, kad šis skirtumas tarp grupių nėra statistiškai reikšmingas, nes p reikšmė yra didesnė nei iš anksto numatyta tarpinės analizės p reikšmės riba, kuri būtų laikoma statistiškai reikšminga ($p=0,000019$). Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje.

Budžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius.
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Trametinibo/dabrafenibo grupėje mažiau pacientų nustatytos atokiosios metastazės ar mirtis negu placebo grupėje – 110 (25%) pacientų vs. 152 (35%), RS 0,51; 95% PI 0,40 – 0,65, $p < 0,001$. Laiko be ligos recidyvo analizės rezultatai labai panašūs į IBLR rezultatus, kadangi tik 2 pacientai (po 1 kiekvienoje grupėje), vertinimo metu buvo mirę nuo kitų nei melanoma priežasčių.

Tyrimo COMBI-AD ilgesnio stebėjimo rezultatai ir išgydymo dažnio modelio analizės duomenys. Stebėjimo laikotarpio mediana trametinibo/dabrafenibo grupėje buvo 44 mėnesiai, placebo grupėje – 42 mėnesiai. Tyrėjo vertintas IBLR mediana išliko nepasiekta trametinibo/dabrafenibo grupėje, o placebo grupėje buvo 16,6 mėnesio (RS 0,49; 95% PI 0,40 – 0,59). Pacientų, išgyvenusių 3 ir 4 metus be ligos recidyvo, dalis buvo 59% (95% PI 55% - 64%) ir 54% (95% PI 49% - 59%) trametinibo ir dabrafenibo grupėje ir 40% (95% PI 35% - 45%) ir 38% (95% PI 34% – 44%) placebo grupėje. Pagal atnaujintą analizę, IBAM RS 0,53 (95% PI 0,42 – 0,67), t.y. 47% atokiųjų metastazių ar mirties rizikos sumažėjimas, gydant trametinibu/dabrafenibu.

Išgydymo dažnio modelis. Prognozuoti pacientų, kurie išliks be ligos recidyvo ilgą laiką kiekvienoje gydymo grupėje, daliai įvertinti buvo naudotas statistinis *Weibull* išgydymo dažnio modelis. Tai statistinio modeliavimo būdas, kuris buvo sukurtas sumodeliuoti laiko iki įvykio (angl. *time-to-event*) duomenis tose situacijose, kai galima pagrįstai manyti, kad pacientai ilgą laiką išliks nepatyrę įvykio ir dėl to gali būti laikomi pasveikę. Remiantis šiuo modeliu, apskaičiuota pacientų, galimai nepatirsiančių recidyvo, dalis būtų 54% (95% PI 49% - 59%) trametinibo/dabrafenibo ir 37% (95% PI 32% - 42%) placebo grupėse.

Pastaba: modelio įvertinimui reikalingas išsamus paties modelio ir jo validavimo aprašymas. Nesant šių duomenų, gauti rezultatai negali būti vertinami kaip patikimi.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bent vienas nepageidaujamas reiškinys praneštas 422 (97%) pacientams trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 380 (88%) pacientų placebo grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai trametinibo/dabrafenibo grupėje, pasireiškę >10% pacientų buvo karščiavimas (bet kokio laipsnio 47%; 3-4 laipsnio 5%), nuovargis (bet kokio laipsnio 47%, 3-4 laipsnio 4%), pykinimas (bet kokio laipsnio 40%, 3-4 laipsnio <1%). Visi nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę >10% pacientų pavaizduoti 2 lentelėje. Sunkūs (angl. *serious*) nepageidaujami reiškiniai nustatyti 155 (36%) pacientams trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 44 (10%) pacientų placebo grupėje. trametinibo/dabrafenibo grupėje nustatyta viena mirtis dėl sunkaus nepageidaujamo reiškinio (pneumonijos). Nauja pirminė melanoma nustatyta 11 (3%) pacientų trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 10 (2%) pacientų placebo grupėje. Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma ar keratoakantoma nustatyta 8 (2%) pacientų trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 7 (2%) pacientų placebo grupėje; bazalinių ląstelių karcinoma – 19 (4%) ir 14 (3%), atitinkamai, ne odos piktybiniai navikai nustatyti 10 (2%) pacientų trametinibo/dabrafenibo ir 4 (1%) pacientų placebo grupėje.

Trametinibo/dabrafenibo grupėje dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių 114 (26%) pacientų turėjo visam laikui nutraukti gydymą, 167 (38%) pacientams sumažintos dozės, 289 (66%) pacientams gydymas nutrauktas laikinai. Placebo grupėje gydymas visam laikui nutrauktas 12 (3%), dozė sumažinta 11 (3%), gydymas nutrauktas laikinai 65 (15%) pacientų. Gydymo trukmės mediana buvo 11 mėnesių trametinibo/dabrafenibo grupėje ir 10 mėnesių placebo grupėje. Dabrafenibo dienos dozės mediana buvo 283,9 mg (intervalas 88,5 – 300 mg), trametinibo – 2 mg (intervalas 0,6 – 2 mg).

2 lentelė. Nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę >10% pacientų trametinibo/dabrafenibo grupėje ir atitinkamai placebo grupėje

Visi NR*	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Karščiavimas	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (<1)
Nuovargis	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (<1)
Pykinimas	172 (40)	4 (1)	88 (20)	0
Galvos skausmas	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Šaltkrėtis	161 (33)	6 (1)	19 (4)	0
Viduriavimas	144 (37)	4 (1)	65 (15)	1 (<1)
Vėmimas	122 (28)	4 (1)	43 (10)	0
Artralgija	120 (28)	4 (1)	61 (14)	0
Bėrimas	106 (24)	0	47 (11)	1 (<1)
Kosulys	73 (17)	0	33 (8)	0
Raumenų skausmai	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
ALT kiekio padidėjimas	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Į gripą panašus susirgimas	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
AST kiekio padidėjimas	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Skausmas galūnėse	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Nuovargis	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Periferinė edema	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Sausa oda	55 (13)	0	32 (7)	0
Į aknę panašus dermatitas	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Vidurių užkietėjimas	51 (12)	0	27 (6)	0
Hipertenzija	49 (11)	25 (6)	35 (8)	8 (2)
Sumažėjęs apetitas	48 (11)	2 (<1)	25 (6)	0
Odos paraudimas	48 (11)	0	14 (3)	0
NR, dėl kurio reikalinga gydymo pertrauka	289 (66)	NA	65 (15)	NA
NR, dėl kurio reikalingas dozės mažinimas	167 (38)	NA	11 (3)	NA
NR, dėl kurio reikalinga nutraukti tiriamąjį gydymą	114 (26)	NA	12 (3)	NA

Duomenys pateikti n, (proc.). ALT – alanininė aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, NA - nepateikti. NP- nepageidaujami poveikiai.

*Į saugumo analizę įtraukti visi NR, kurie pasireiškė >10 proc. pacientų, vartojusių dabrafenibą ir trametinibą. NP buvo registruojami nuo pirmos vaisto dozės iki 30 d. po paskutinės išgertos vaisto dozės.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tai populiacija asmenų, kuriems, atsižvelgiant į paraiškoje siūlomas kompensavimo sąlygas (kompensavimo indikacijas), gali būti skirtas naujas kompensuojamas vaistinis preparatas.

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 balai

Dabrafenibas ir trametinibas yra naujų veikliųjų medžiagų, priklausančių jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (BRAF ir MEK/ERK kinazių inhibavimas), derinys melanomai gydyti, todėl farmakologinis naujoviškumas vertinamas 3 balais. Pareiškėjas siūlo kompensuoti dabrafenibo ir trametinibo derinį melanomos adjuvantiniam gydymui pagal registruotą indikaciją „*trametinibas derinyje su dabrafenibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos*“, netaikant papildomų skyrimo sąlygų.

Remiantis vertinimui pateikto tyrimo COMBI-AD duomenimis, dabrafenibas/trametinibas lėmė statistiškai reikšmingai ilgesnį išgyvenamumą be ligos recidyvo bei sumažino ligos recidyvo riziką 53% lyginant su placebo. Bendrojo išgyvenumo rezultatai pagal tarpinės analizės duomenis statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė.

Esant statistiškai nereikšmingam skirtumui tarp dabrafenibo/trametinibo ir placebo grupių bendrojo išgyvenumumo atžvilgiu, vertinama, kad dabrafenibo ir trametinibo derinys suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat nauda kaip šiuo metu taikoma stebėjimo ir laukimo taktika (terapinė nauda 6 balai).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>pERC conditionally recommends to reimburse dabrafenib in combination with trametinib for the adjuvant treatment of patients with stage IIIA (limited to lymph node metastases of >1 mm) to stage IIID BRAF-mutated cutaneous melanoma. Disease must be completely resected including in-transit metastases; however, presence of regional lymph nodes with micrometastases after sentinel lymph node biopsy alone is allowed. Patients must have good performance status. Reimbursement is only recommended if the following conditions are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cost-effectiveness being improved to an acceptable level • feasibility of adoption being addressed (budget impact) <p>Treatment with dabrafenib plus trametinib should continue until disease recurrence, unacceptable toxicity or up to 12 months.</p> <p>pERC made this recommendation because it was confident that there is a net clinical benefit of dabrafenib plus trametinib based on a statistically significant and clinically meaningful improvement in relapse-free survival compared with placebo (observation) and a manageable toxicity profile with no detriment to quality of life. pERC agreed that dabrafenib plus trametinib aligns with patient values because it fulfills a need for effective treatment options that provide disease control with manageable side effects.</p> <p>pERC concluded that considering the uncertainty related to the overall survival benefit, dabrafenib plus trametinib may not be cost-effective compared with observation at the submitted price.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT_Final%20Recc_Approved%20by%20Chair_2May2019_REDACT_Post_03May2019_final.pdf [2019-05-27]</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>Dabrafenib in combination with trametinib is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: in combination with trametinib for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection.</p> <p>Relapse-free survival was significantly longer in the dabrafenib plus trametinib group compared with placebo in a phase III study of patients with completely resected, stage III melanoma with BRAF V600E or V600K mutations.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Schemes (PAS) that improves the cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dabrafenib-tafinlar-fullsubmission-smc2131/ [2019-05-27]</p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>The actual benefit of dabrafenib/trametinib is significant in the indication "dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, after complete resection". Taking into account :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • demonstration of the superiority of the dabrafenib/trametinib combination over placebo in reducing the risk of recurrence (16.6 months in the placebo group and not achieved in the dabrafenib/trametinib group) in patients with cutaneous melanoma stage III, carrying a mutation BRAF V600E/K, after complete resection, • the immaturity of the overall survival data to conclude on a benefit of dabrafenib/trametinib over placebo on this endpoint, • the known toxicity profile of this combination with, in particular, the observation of reduction of the left ventricular ejection fraction (LVEF) (3%), • the important medical need in this context considering the risk of high recurrence in case of lymph node involvement even after complete resection and the low efficiency of the historical comparator (interferon), <p>the dabrafenib/trametinib combination provides a moderate improvement in actual benefit in the therapeutic strategy.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2911595/fr/mekinst-tafinlar [2019-05-27]</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Dabrafenib with trametinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of resected stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma in adults. It is recommended only if the company provides dabrafenib and trametinib with the discounts agreed in the commercial arrangements.</p> <p>There are currently no adjuvant treatments available for stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma and there is a substantial risk of the cancer returning and becoming incurable. Dabrafenib with trametinib is a new adjuvant treatment aimed at curing the cancer by reducing the likelihood that it will spread. It is therefore an important development in managing stage III melanoma.</p> <p>Clinical trial evidence shows that dabrafenib with trametinib extends the length of time people have before their melanoma recurs compared with routine surveillance. Evidence from the trial and from clinical experts strongly suggests that it also increases the overall length of time people live by reducing how many people develop metastatic disease.</p> <p>Cost-effectiveness estimates for dabrafenib with trametinib are in the range usually considered a cost-effective use of NHS resources. Therefore it can be recommended.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/chapter/1-Recommendations [2019-05-27]</p>
TLV (Švedija)	<p>TLV estimates that adjuvant treatment with trametinib + dabrafenib leads to a clinically relevant prolongation of relapse-free survival and a trend towards better survival compared to placebo.</p> <p>https://tlv.se/download/18.7f64b8db1699a12cc6dbd378/1553531535714/bes190321_underlag_mekinst.pdf [2019-05-27]</p>
iQwig (Vokietija)	<p>Indication of a considerable additional benefit.</p> <p>Based on the results presented, the likelihood and extent of the added benefit of the</p>

dabrafenib in combination with trametinib compared to the ACT should be assessed as follows:

Overall, there are both positive and negative effects for dabrafenib + trametinib compared to observational waiting.

Positive effects are found for overall survival and recurrence. On the other hand there are negative effects in serious / severe side effects, partly in subgroups, the extent of which is up to considerable. There are no data available on the outcome category health-related quality of life. The negative effects and lack of data on health-related quality of life do not entirely question the benefit of overall survival and relapse, but do lead to a downgrading of the extent of added benefit.

In summary, for patients with stage III melanoma with a BRAF V600 mutation after complete resection, there is an indication of a significant added benefit of dabrafenib + trametinib as adjuvant therapy versus the observation.

<https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-59-dabrafenib-melanoma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10619.html> [2019-05-27]

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

