ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

COTELLIC

20 mg film coated tablet x 63 (3 x 21)

cobimetinib

Roche Registration GmbH, Германия

Терапевтично показание	В комбинация с вемурафениб за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.
Начало – край на процедурата	17.05.2019 г. – 27.09.2019 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.

Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Cotellic

Здравен проблем

Меланомът е злокачествено, агресивно заболяване, с висок растежен потенциал и склонност за метастазиране. Заболяването се дължи на необичайния растеж на клетки, наречени меланоцити, които са отговорни за производството на пигмента меланин. Метастатичният меланом е напреднала форма на заболяването, при която то метастазира и в други части на тялото. Това най-често става в лимфните възли, белите дробове, черния дроб, костите, мозъка и коремната кухина.
Кожният меланом представлява по-малко от 5% от всички ракови кожни заболявания, но причинява 90% от всички смъртни случаи, свързани с рак на кожата. Над 95% от меланомите се развиват върху кожата, но могат да засегнат очите (увеален меланом), лигавицата на синусите, носната кухина, устната кухина (лигавичен меланом).
За диагностициране на заболяването се използват различни инструментални подходи: оценка чрез ABCDE-правило; дерматоскопия; образни изследвания; морфологични изследвания; генетични изследвания. Към настоящия момент генетичното изследване оказва съществено значение за определяне на подходящата терапевтична стратегия. Изследването за наличие на генетични промени – мутации, е задължително за пациенти с авансирало заболяване (неоперабилен стадий III и стадий IV), и е силно препоръчително при високо рисково заболяване стадий IIc, IIIb-IIIc). Честотата на BRAF позитивните тумори при пациентите с авансирал, неоперабилен или метастазирал кожен меланом достига 45,6%. Меланомът на кожата се диагностицира най-често при пациенти на възраст между 65-74 години. Медианата на възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата е 65 г. Най-висок процент смъртност има при пациенти на възраст между 75-84 г.

Епидемиологични данни

Представени са данни за заболеваемост и смъртност в световен мащаб съгласно GLOBOCAN, както и данни за България съгласно Националния раков регистър. Данните на GLOBOCAN за 2018 г., показват прогнозен брой новодиагностицирани 287 723 случая на кожен меланом (1,6% от новодиагностицираните ракови заболявания) в световен мащаб, а прогнозния брой на смъртните случаи е 60 712 (0,64% от смъртните случаи от ракови заболявания). В Европа, прогнозния брой на новодиагностицираните случаи за 2018 г. е 144 ,2 хил. (3,7% от новодиагностицираните ракови заболявания), а прогнозния брой на смъртните случаи – 27,1 хил. (1,4% от всички смъртни случаи от ракови заболявания).

- В Европа прогнозната стандартизираната заболяемост от кожен меланом за 2018 г. е 15,0 на 100,000 души. Прогнозната стандартизираната смъртност от кожен меланом за 2018г. в Европа е 1,4 на 100, 000 души.
- За България прогнозната стандартизираната заболяемост от кожен меланом за 2018 г. е 6,2 на 100 хил. мъже и 4,8 на 100 хил. жени и е по-ниска от средната за Европа (15,8/100 хил. мъже и 14,6/100 хил. жени).

През 2015 г. са регистрирани 497 нови случая на меланом на кожата, от които 52,5% (261) при мъже, 47,5% (236) при жени. Разпределението на новодиагностицираните случаи по

стадий на заболяването е следното: в първи стадий - 27,8% (138 пац.), втори стадий - 41,9% (208 пац.), трети стадий - 8,2% (41 пац.), четвърти стадий - 8,7% (43 пац.), и с неуточнен стадий - 13,5 % (67 пац.). Прогнозната стандартизирана смъртност от кожен меланом за 2018 г. в България е 1,5 на 100 хил. жени и 2,6 на 100 хил. мъже и е по-ниска от средната за Европа. Починалите от меланом на кожата за 2015 год. са 171 души, от които 56,1% са мъже, 43,9% са жени. Данните за болестност посочват, че към 2015 г. болните от кожен меланом са 4 379 души.

Данни за ефикасност

За оценка на терапевтичната ефикасност и безопасност на Cotellic за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация са използвани сравнени и анализирани данни от следните проучвания:

- **GO28141**
- **NO25395**

Клинично проучване GO28141

В експерименталното рамо участниците получават cobimetinib 60 mg перорално веднъж дневно в дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл и vemurafenib 960 mg перорално два пъти дневно в дни 1-28 на всеки 28-дневен цикъл. В контролното рамо участниците получават placebo перорално веднъж дневно в дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл плюс vemurafenib 960 mg перорално два пъти дневно в дни 1-28 на всеки 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването, проява на неприемлива токсичност или оттегляне на съгласието (което възникне най-рано). Лечението продължава до прогресия на заболяването, проява на неприемлива токсичност или оттегляне на съгласието (което възникне най-рано).
Медианата на продължителност на лечението с cobimetinib при пациентите в експерименталното рамо е 9 месеци (95% CI 8,1-10,2) за vemurafenib тази стойност е 9,2 месеци (8,4-11,0). В контролното рамо медианата на продължителност на лечението с vemurafenib е 5,8 месеци (95% CI 5,5-7,4).
В двете рамена на проучването дозата и режима на приложение на cobimetinib и vemurafenib съответстват на описаните в КПХ на двата продукта.

Проучване (идентификационен №, съкращение и др.)	GO28141 (NCT01689519/coBRIM/)			
Индексирани публикации[§]	1. de la Cruz-Merino L, et al. J Transl Med. 2017 Jun 24;15(1):146. 2. Dréno B, et al Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1137-1144. 3. Ascierto PA, et al. The Lancet Oncology. 2016;17(9):1248-60. 4. Larkin J, et al. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.			
Място на провеждане, държава	Австрия, Белгия, Чешка Република, Франция, Унгария, Италия, Холандия, Норвегия, Испания, Обединеното Кралство, Канада, Руска федерация, Австралия, Турция, Нова Зеландия, Швейцария, Израел, САЩ, Швеция, Германия			
Дизайн/вид на проучването	Фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо, placebo-контролирано			
Брой на участниците	495			
Демографски характеристики на включените пациенти				
	Интервенция (n=247)		Сравнение/контрола (n=248)	
Медиана на възрастта	56 (23-88)		55 (25-85)	
Пол	Мъже	Жени	Мъже	Жени
	146 (59%)	101 (41%)	140 (56%)	108 (44%)
ECOG PS	0	1	0	1
	184/243 (76%)	58/243 (24%)	164/244 (67%)	80/243 (33%)
Метастатичен статус				
Неоперабилен стадий IIIC	21 (9%)		13 (5%)	
M1a	40 (16%)		40 (16%)	
M1b	40 (16%)		42 (17%)	
M1c	146 (59%)		153 (62%)	
Повишени стойности на лактатдехидрогеназа	112/242 (46%)		104/242 (43%)	
Анамнеза за мозъчни метастази	1 (<1%)		2 (<1%)	
BRAF мутация подтипизиране				

V600E	174 (70%)	170 (69%)
V600K	32(13%)	24 (10%)
Не направено	42 (17%)	53 (22%)
Интервенция (n=247)	Cobimetinib 60 mg веднъж дневно в дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение и vemurafenib 960 mg два пъти дневно в дни 1-28 (*дозата и режима на употреба съответства на описаните в КПХ на двата продукта*)	
Сравнение/контрола (n=248)	Placebo веднъж дневно в дни 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение и vemurafenib 960 mg два пъти дневно в дни 1-28 (*дозата и режима на употреба съответства на описаните в КПХ на продукта*)	
Първични резултати	Интервенция (n=247)	Сравнение/контрола (n=248)
Медиана на преживяемост без прогресия (PFS), оценена от изследователя (INV), месеци, (95% CI)	12,3 (9,5–13,4)	7,2 (95%CI 5,6–7,5)
	(HR 0,58 [95% CI 0,46–0,72], p<0,0001) *медиана на проследяване 14,2 месеци*	
Вторични резултати	Интервенция (n=247)	Сравнение/контрола (n=248)
Медиана на обща преживяемост (OS), месеци, (95% CI)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
1-год. OS, %	74,5	63,8
2-год. OS, %	49,1	**38,6**
3-год. OS, %	37,4	**31,5**
Честота на обективен отговор (ORR), n, %	172 (69,6%)	124 (50,0%)
Най-добър общ отговор, n, %		
Пълен отговор	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Частичен отговор	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Обективен отговор, n (%; 95% CI)	172 (70%; 63,5–75,3)	124 (50%; 43,6–56,4)
	p<0,0001	
Стабилно заболяване	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Медиана на продължителност на отговора (DOR), месеци, (95% CI)	13 (11,1–16,6)	9,2 (7,5–12,8)
Медиана на PFS, оценена	11,3	6,0

от независима комисия за оценка на данните (IRF), месеци		

Клинично проучване NO25395

Планирани са 10 кохорти с различни дозови комбинации и режими на прием на cobimetinib и vemurafenib. Във фазата с разширяване на кохортите е увеличен броя на участниците в кохорти IA и IB, поради отчетена добра поносимост и безопасност, като са достигнати максималната толерирана доза и начин на приложение за cobimetinib [60 mg веднъж дневно 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение (IA), доза и начин на приложение описани в КХП на продукта] и одобрената доза и начин на приложение на vemurafenib [960 mg два пъти дневно в дни 1-28 (IB), доза и начин на приложение описани в КХП на продукта]. Лечението продължава до прогресия на заболяването, проява на неприемлива токсичност или оттегляне на съгласието (което възникне най-рано). Медианата на броя на получените цикли на лечение с cobimetinib и vemurafenib при нелекуваните пациенти е 16 (2-50), за прогресиралите пациенти тази стойност е 4 (1-50).

Проучване (идентификационен №, съкращение и др.)	NO25395 (NCT01271803/BRIM7)			
Индексирани публикации§	1. Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2014 Aug;15(9):954-65. Erratum in: Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):417. 2. Baudy AR, et al. EJNMMI Res. 2012 May 31;2(1):22. 3. Daud, A., et al. 14th International Congress of the Society for Melanoma Research/9th World Congress of Melanoma; October 18–21, 2017; Brisbane, Queensland, Australia.			
Място на провеждане, държава	Австралия и САЩ			
Дизайн/вид на проучването	Фаза Ib, отворено, дозо-ескалационно проучване			
Брой на участниците	131			
Демографски характеристики на включените пациенти				
	Пациенти с прогресия (n=66)		Нелекувани пациент (n=63)	
Медиана на възрастта	52,5 (19-88)		56,0 (21-74)	
Пол	Мъже	Жени	Мъже	Жени
	42 (63,6%)	24 (36,4%)	35 (55,6%)	28 (44,4%)

ECOG PS 0	23 (35%)	41 (65%)
ECOG PS 1	43 (65%)	22 (35%)
Неоперабилен стадий IIIC	3 (5%)	7 (11%)
Стадий IVA	4 (6%)	3 (5%)
Стадий IVB	5 (8%)	9(14%)
Стадий IVC	54 (82%)	44 (70%)
Повишени стойности на лактатдехидрогеназа	39 (62%)	29 (46%)
Интервенции	Планирани са 10 кохорти с различни дозови комбинации и режими на прием на cobimetinib и vemurafenib. Разширени са кохорти IA и IB, поради отчетена добра поносимост и безопасност, като са достигнати максималната толерирана доза и начин на приложение за cobimetinib [60 mg веднъж дневно 1-21 от всеки 28-дневен цикъл на лечение (IA), *описано в КХП на продукта*] и одобрената доза и начин на приложение на vemurafenib [960 mg два пъти дневно в дни 1-28 (IB), *описано в КХП на продукта*].	
Първични резултати		
DLT (Дозо-лимитиращи токсичности)	Дозо-лимитиращи токсичности са отчетени при 3,1% от пациентите [слабост, удължаване на QT интервала, стоматит, артралгия и миалгия]. Максимална толерирана доза на комбинацията vemurafenib 960 mg двукратно дневно от 28 дневен курс на лечение и cobimetinib 60 mg еднократно дневно в дни 1-21 от 28 дневен курс на лечение.	
Фармакокинетика	Анализът на фармакокинетичните данни показва, че експозицията на vemurafenib не се влияе от едновременното приложение на cobimetinib. По същия начин vemurafenib не променя фармакокинетичните характеристики на cobimetinib. Фармакокинетични данни на комбинацията от vemurafenib и cobimetinib е сравнима с тези при самостоятелното приложение на cobimetinib (максимална лекарствена плазмена концентрация и area under the concentration-time curve at steady state).	
Профил на безопасност		
Вторични резултати	Пациенти с прогресия (n=66)	Нелекувани пациенти (n=63)
Честота на обективен отговор, % (95% CI)	15,2 (7,5-25,5)	87,3 (76,7-94,4)
Пълен отговор	1,5	**19,0**
Частичен отговор	13,6	68,3
Стабилно заболяване	42,4	9,5
Прогресия на заболяването	36,4	3,2

Липса на оценка	6,0	
Метастатичен статус		
Медиана на DOR	6,7 (4.9- Not evaluable)	12,5 (9,7-Not evaluable)
Медиана на PFS,месеци	2,8 (2,6-3,4)	13,8 (10,8-20,6)
Медиана на OS, месеци (95% CI)	8,5 (6,7-11,1)	31,8 (24,5-Not estimable)
1-год. OS, % (95% CI)	35,5 (23,7–47,4)	82,5 (73,2–91,9)
2-год. OS, % (95% CI)	17,5 (7,6–27,4)	63,9 (51,8–76,1)
3-год. OS, % (95% CI)	12,5 (3,3–21,7)	41,5 (28,1–54,8)
4-год. OS, % (95% CI)	12,5 (3,3–21,7)	**39,2 (25,8–52,5)**
5-год. OS, % (95% CI)	12,5 (3,3–21,7)	**39,2 (25,8–52,5)**

Данни за безопасност

Клинично проучване GO28141

Почти всички пациенти и в двете групи са с поне едно нежелано събитие. Сериозни нежелани събития са докладвани при 92 пациенти (37%) в групата с cobimetinib и vemurafenib, и 69 пациенти (28%) в групата с placebo и vemurafenib.
Нежелани събития, свързани с лечението, са докладвани при 241 (98%) от 247 пациенти в рамото с cobimetinib и vemurafenib, като 147 (60%) от пациентите са със свързани с лечението нежелани събития (НС) степен 3 и по-висока. В групата с placebo и vemurafenib 233 (92%) от 246 пациенти са със свързани с лечението нежелани събития, като 128 (52%) от пациентите са с НС степен 3 и по-висока.
Честотата на кожния плоскоклетъчен карцином и кератоакантома е по-ниска в рамото с комбинацията в сравнение с контролното рамо.
Фоточувствителността е по-честа в рамото с комбинацията - 34%, в сравнение с 20% от пациентите в контролното рамо (placebo и vemurafenib). По-голямата част от тези събития са степен 1 и 2, и са повлияни от локално лечение.
МЕК – инхибитор специфичните НС в рамото с cobimetinib и vemurafenib включват: серозна ретинопатия, намалена левокамерна изтласкваща функция и повишени нива на креатинфосфокиназата. Серозна ретинопатия от всяка степен се наблюдава при 67 (27%) от 247 пациенти в рамото с cobimetinib и vemurafenib в сравнение с 9 (4%) от 246 пациенти в контролното рамо. Повечето от тези събития са степен 1-2. Намалена левокамерна фракция на изтласкване степен 2 или по-висока е установена при 28 (11%) от 247 пациенти в рамото cobimetinib и vemurafenib в сравнение с 12 (5%) от 246 пациенти в контролното рамо (placebo и vemurafenib). Повишени стойности на креатинфосфокиназа степен 3 и по-висока са отчетени при 30 (12%) от 247 пациенти в рамото cobimetinib и vemurafenib в сравнение с един (<1%) на 246 в контролното рамо.
Прекъсване на лечението, поради свързани с лечението НС е отчетено при 52 (11%) от пациентите в проучването: 35 (14%) в рамото cobimetinib и vemurafenib и 17 (7%) в контролното рамо. Най-честата причина за прекъсване на лечението в рамото cobimetinib

и vemurafenib е повишените стойностти на аминотрансферазите, а в контролното рамо повишените стойности на γ-glutamyltransferase и слабост.
В рамото cobimetinib и vemurafenib промяна на дозата в резултат на НС на vemurefenib е отчетена при 87 (35%) от пациентите и на cobimetinib при 75 (30%) от пациентите. В контролното рамо 72 (29%) от пациенти са с промяна в дозата на vemurafenib и 27 (11%) с редукция на дозата на placebo.

Клинично проучване NO25395

Нежеланите реакции са по-чести при пациенти, които никога не са лекувани с BRAF инхибитор, отколкото в тези след прогресия на vemurafenib.
Най-честите нежелани събития при всички пациенти са: не-акнеиформен обрив (60%), диария (64%), слабост (48%), гадене (45%), фоточувствителност (40%) и промяна на стойностите на чернодробните лабораторни показатели (50%). По-голямата част от НС са с лека до умерена тежест. Най-честите НС степен 3 и 4 са: кожен плоскоклетъчен карцином (9%), повишена алкална фосфатаза (9%) и анемия (7%). Не са отчетени нежелани събития степен 5. Кожният плоскоклетъчен карцином и кератоакантома, свързани с лечението с BRAF инхибитор са с по-ниска честота при прогресиралите след лечение с vemurafenib пациенти.
MEK-инхибитор специфичните нежелани събития, като диария, акнеиформен обрив, повишена креатинфосфокиназа, са по-чести при нелекуваните с BRAF инхибитор пациенти. В тази група пациенти са отчетени хориоретинопатия, ретинопатия, едем на макулата и отлепяне на ретината като НС.
Честотата на временно прекъсване на лечението и понижаване на дозата е по-висока при нелекуваните с BRAF инхибитор пациенти.

Анализ на данните, докладвани от пациентите

Общо 493 пациенти от проучването coBRIM са включени в анализа на безопасността. Най-честите НЛР (>20%), наблюдавани с по-голяма честота в рамото с cobimetinib и vemurafenib, са диария, обрив, гадене, пирексия, реакции на фоточувствителност, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат амонотрансфераза, повишена креатин фосфокиназа в кръвта и повръщане. Най-честите НЛР (>20%), наблюдавани с по-голяма честота в рамото с placebo и vemurafenib, са артралгия, алопеция и хиперкератоза. Умора е наблюдавана с еднаква честота в двете рамена.

Общо шест смъртни случая в групата на комбинирано лечение и три случая в контролната група се дължат на НЛР. Честотата на токсичните събития, водещи до оттегляне от лечението, е сходна (13% в групата на комбинирано лечение и 12% в контролната група).

Данни за сравнителни алтернативи

В „Национални медицински стандарти за системно лекарствено лечение, оценка на лечебен ефект и проследяване на злокачествени солидни тумори при възрастни“ на

Българското онкологично научно дружество за системна терапия при рецидивирала и метастатична болест - първа линия на лечение при BRAF V600-мутирали тумори се препоръчва таргетна терапия с Vemurafenib; Dabrafenib; Dabrafenib + Trametinib или Vemurafenib + Cobimetinib. Комбинираните таргетни терапии за лечение на BRAF V600-мутирали тумори са включени и в проект на Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология. Към настоящия момент от изброените таргетни терапии за лечение на BRAF V600-мутирали тумори с публични средства се заплащат монотерапевтичните режими с Vemurafenib и Dabrafenib. Изборът на сравнителни алтернативи е съобразен с определената таргетна популация – пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF-мутация и съответно използваните терапевтични подходи при тази пациентска популация. Идентифицирани са терапевтични лекарствени алтернативи – монотерапия с Vemurafenib, монотерапия с Dabrafenib, както и потенциална сравнителна алтернатива е включена и комбинираната терапия с Dabrafenib + Trametinib.

Фармако-икономически показатели

Описание на публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са данни от оценките във Великобритания, Франция, Полша, Германия и Шотландия, като във Франция препоръката на HAS е положителна.

Приложен анализ

Приложени са: анализ разход-ефективност (CEA) с измерител на резултата LYG и анализ разход-полезност (CUA) с измерител на резултатата QALY. Перспективата е от страна на платеца НЗОК, с времеви хоризонт 30 години и дисконтиране - 3.5% годишно. Сравнителните алтернативи са - vemurafenib и dabrafenib като монотерапия, trametinib + dabrafenib като комбинирано лечение. Приложен е модел на преживяемостта за оценка на продължителността на живота и впоследствие е изграден модел на Марков от три здравни състояния – състояние свободно от прогресия, прогресия и смърт.

Резултатите от основният и допълнителният анализ, показват, че cobimetinib+ vemurafenib не е стойностно ефективен спрямо монотерапия с dabrafenib или vemurafenib, но е стойностно ефективен спрямо лечението с комбинацията trametinib+dabrafenib. Допълнителните години живот са 0,22, както и придобитото QALY е 0,176, разходите за комбинираната терапия с Vemurafenib + Cobimetinib са по-ниски от тези с Dabrafenib + Trametinib и терапията е доминантна. Анализите на чувствителността показват, че резултатите са чувствителни както към промените в разходите, така и към промените в ефективността.

Оценка на бюджетното въздействие

За оценка на бюджетното въздействие са използвани национални статистически данни, данни от регистри за цени на лекарствени продукти и здравни услуги. Перспективата е от гледна точка на НЗОК, а времевият хоризонт е 5 години. Включени са разходите за лекарствена терапия – изчислени за брой цикли и съобразени с медианната

продължителност на живота на един пациент, прогнозирана при модела на преживяемост. Проведен е детерминистичен анализ на чувствителността, който показва, че цената на cobimetinib и съответно комбинацията с него е факторът, който повлиява бюджета в най-голяма степен. Прогнозният брой пациенти е постоянен в модела на анализ на бюджетното въздействие и включва 43 до 45 пациента годишно, като се очаква увеличение на бюджета за тези пациенти, без да са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заключение

Добавянето на cobimetinib към vemurafenib за лечение на пациенти с позитивен за BRAFV600 мутация авансирал меланом е с ясна клинична полза. Комбинацията cobimetinib и vemurafenib е добре толерирана, с приемлив профил на безопасност и представлява нов стандарт на лечение.