



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Braftovi

50 mg capsule, hard x 28 x 1 (unit dose)

75 mg capsule, hard x 42 x 1 (unit dose)

Encorafenib

Mektovi

15 mg film-coated tablet x 84 (in blister)

Binimetinib

Терапевтично показание	В комбинация енкарафениб и биниметиниб за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация.
Начало – край на процедурата	07.04.2021 – 16.12.2021
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствените продукти Braftovi и Mektovi.**

Здравен проблем

Меланомът е агресивен вид рак на кожата с нарастваща честота в световен мащаб и свързана с него висока смъртност, което го превръща в сериозен проблем за общественото здраве. Идентифицирани са редица рискови фактори за кожен меланом, като сложното взаимодействие между различни генетични и екологични фактори играе критична роля.

Метастатичният меланом е най-агресивният вид рак на кожата и неговата честота нараства по-бързо спрямо другите видове рак. Той е основна причина за смърт в следствие рак на кожата, особено при популацията в работоспособна възраст.

Меланомът се развива от вече съществуващи неви в около 20-40% от случаите, докато останалите случаи се появяват *de novo*. Най-ранният признак на меланом е промяна във формата, размера и/или цвета на съществуващите неви или появата на нередовен нов заподозрян невус. В ранните стадии заболяването често протича безсимптомно; тогава лезията може да сърби, улцерира или кърви. Системните симптоми стават очевидни, след като болестта се разпространи; те могат да включват твърди или подути лимфни възли, слабост, необяснима болка и загуба на тегло.

Комбинираната терапия *encorafenib + binimetinib* е включена като системна терапия при пациенти с неоперабилен/метастатичен меланом с BRAF V600 мутация.

Епидемиологични данни

През 2017 г. бяха публикувани резултати от проучване, проведено в 195 страни, оценяващо глобалната тежест на меланомата. От тези резултати глобалната честота на меланомата през 2015 г. се оценява на 351 880 нови случая. Меланомът е най-диагностицираният рак при мъжете на възраст 25-49 години (1208 случая). От 2004 до 2012 г. честотата на меланомата се е увеличила от 32 на 56 (на 100 000), което съответства на общо увеличение от 73%, с подобно увеличение както при мъжете, така и при жените.

По данни на последното издание на Раковия регистър, за 2017 г. в България са диагностицирани 456 новозабоболели от меланом. Фактичестката заболяемост е 6,4 на 100 000 човека.

Данни за ефикасност

Изчерпателна и надеждна програма за клинично изпитване оценява комбинацията *encorafenib+binimetinib* при пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600E. Ключовите доказателства за клиничната ефикасност, безопасност и поносимост на *encorafenib* в комбинация с *binimetinib* са оценени в рандомизирано (1:1:1), контролирано



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



с активно вещество, открито, многоцентрово изпитване фаза III COLUMBUS с 2-части, при пациенти с неоперабилен или метастичен меланом с BRAF V600E или K мутация (изпитване CMEK162B2301; NCT01909453), установена чрез изследване за BRAF.

COLUMBUS (CMEK162B2301; NCT01909453) част 1 предоставя доказателства за клиничната ефикасност, безопасност и поносимост на encorafenib 450 mg QD в комбинация с binimetinib 45 mg два пъти дневно (т.е. Combo 450) в сравнение с монотерапия с Vemurafenib 960 mg два пъти дневно (което беше стандартът за лечение при започване на проучването COLUMBUS) и монотерапия с encorafenib 300 mg QD при пациенти с локално напреднал нерезектабилен или метастатичен BRAF V600 мутативен положителен меланом.

COLUMBUS част 2 е разработен съгласно препоръките на Администрацията по храните и лекарствата (FDA), за да се определи допълнително приноса на binimetinib към комбинацията от encorafenib, като се използва по-ниската доза от encorafenib веднъж дневно (QD) в комбинацията (т.е. Combo 300) при предположението, че това би изолирало ефекта на binimetinib, като запази експозицията на encorafenib еднаква в сравнение с едноагентен encorafenib, също дозиран на 300 mg дневно. Оценката за безопасност на Combo 450 в сравнение с монотерапия с encorafenib 300 mg QD също е проведена чрез обобщен анализ на пет клинични проучвания.

COLUMBUS показва, че медианата на PFS (първична крайна точка за ефикасност) е удвоена два пъти с Encorafenib 450 mg веднъж дневно в комбинация с Binimetinib 45 mg два пъти дневно в сравнение с Vemurafenib 960 mg два пъти дневно, като по този начин предоставя статистически значима и клинично значимо подобряване на преживяемостта без прогресия. Налице е също така статистически значима и клинично значима полза за оцеляване без прогресия (вторична крайна точка за ефикасност) при комбинираната терапия в сравнение с Encorafenib 300 mg веднъж дневно по оценка на BIRC към последната крайна дата на изследването през ноември 2017 г. При двойно продължителна средна OS при комбинираната терапия в сравнение с монотерапията с Vemurafenib при прекъсване през ноември 2017 г., се наблюдава значително 39% намаление на риска от смърт при пациенти, лекувани с Encorafenib 450 mg веднъж дневно в комбинация с Binimetinib 45 mg два пъти дневно в сравнение с тези, лекувани с Vemurafenib. COLUMBUS също демонстрира, че пациентите, получаващи лечение с Combo 450, са по-склонни да постигнат клинично значимо намаляване на туморната тежест, както е дефинирано от RECIST v1.1, в сравнение с Vemurafenib. Отговорите на Encorafenib 450 mg веднъж дневно в комбинация с Binimetinib 45 mg два пъти дневно са били по същество трайни и са продължили средно от 16,2 месеца в сравнение с DOR от 7,7 месеца за лечение с Vemurafenib. Оценките на KM за средния DOR дадени от BIRC, изчислени за потвърдени отговори, са 18,6 месеца в рамото на Combo 450, 12,3 месеца в



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



рамото на Vemurafenib. Оценките на КМ за среден DOR на изследовател са подобни на тези на BIRC: 16,2 месеца в рамото Combo 450, 7,7 месеца в рамото на Vemurafenib и 14,8 месеца в рамото на Encorafenib.

Данни за безопасност

Безопасността на Encorafenib (450 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с Binimetinib (45 mg перорално два пъти дневно) е оценена при 274 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация. При препоръчителната доза (n = 274) при пациенти с неоперабилен метастатичен меланом най-честите нежелани реакции (> 25%), възникнали при пациенти, които са лекувани с Encorafenib, прилаган заедно с Binimetinib, са умора, гадене, диария, повръщане, отлепване на ретината, коремна болка, артралгия, повишена КФК в кръвта и миалгия.

Безопасността на Encorafenib (300 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с Binimetinib (45 mg перорално два пъти дневно) е оценена при 257 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричана по-долу популация Combo 300). Най-честите нежелани реакции (>25%), възникнали при пациенти, които са лекувани с Encorafenib 300 mg, прилаган заедно с Binimetinib, са умора, гадене и диария.

Профилът на безопасност на Encorafenib като самостоятелно средство агент (300 mg перорално веднъж дневно) се основава на данни от 217 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричана оттук нататък сборна популация на енкарафениб 300). Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) (> 25%), съобщавани при енкарафениб 300, са хиперкератоза, алопеция, PRES, умора, обрив, артралгия, суха кожа, гадене, миалгия, главоболие, повръщане и сърбеж.

Данни за сравнителни алтернативи

При пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом, решението за лечение с инхибитор на BRAF или имунотерапия се основава на характеристиките на заболяването и предпочитанията на пациента. Ако е избрана BRAF насочена терапия, има избор от няколко възможности за лечение в класа. Те се считат за сравнителни за encorafenib в комбинация с binimetinib. По този начин основните сравнители на encorafenib в комбинация с binimetinib при лечението на неоперабилен или метастатичен BRAF V600 положителен меланом са други инхибитори на BRAF при **монотерапия** (dabrafenib and vemurafenib) или в **комбинация с МЕК инхибитори** (dabrafenib + trametinib и vemurafenib+cobimetinib).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Въпреки че имунотерапията също се препоръчва за лечение на неоперабилен или метастатичен BRAF мутирал меланом, те не се считат за директни сравнители с encorafenib в комбинация с binimetinib, който се използва на практика за пациенти с различни клинични характеристики.

Фармако-икономически показатели

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

Проведена е оценка на здравната технология от HAS (Франция), TLV (Швеция), NICE (Великобритания) и GBA & IQWiG (Германия). GBA & IQWiG не доказва допълнителна полза, а решението на другите три здравни институции е положително.

Приложен анализ

Приложени са фармако-икономическите анализи разход-ефективност с измерител спечелените години живот и разход-полезност с измерител годините живот, съобразени с качеството. В допълнение е приложен и анализ на разходите. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е доживотен (30 години). Здравните ползи и разходите в основния анализ са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 3,5 %. Използван е модел на преживяемостта (partitioned survival model), който включва 3 взаимноизключващи се здравни състояния: „без прогресия“ (PF), състояние „след прогресия“ (PP), състояние „смърт“. Сравнителна алтернатива са инхибитори на BRAF; комбинираната терапии с BRAF и MEK инхибитори. BRAFTOVI+MEKTOVI е доминираща алтернатива (по-добри резултати и по-ниски разходи) спрямо cobimetinib + vemurafenib и стойностно-ефективна алтернатива при праг на стойностната ефективност от 3хБВП на България спрямо trametinib + dabrafenib.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



В анализа са включени разходите за кандидатстващата здравна технология, разходи за лечение със сравнителните алтернативи и директни медицински разходи, свързани с проследяването на пациентите

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 14, а за петата е 41. Анализът на бюджетното въздействие показва генериране на допълнителни разходи за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Предвид високите неудовлетворени нужди при пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация, за клиницистите е важно да имат по-голям избор при предписване на таргетна комбинирана терапия. Въвеждането на binimetinib в комбинация с encorafenib би предложило този допълнителен избор.