

Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Typ žiadosti A1P

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: Roche Registration GmbH
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
HRB 717155
Nemecko

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: Roche Slovensko, s.r.o.
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): Pribinova 7828/19
811 09 Bratislava
Slovenská republika

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: Ing. Martina Štesová
E-mailová adresa: martina.stesova@roche.com
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): +421 2 571 036 19 (43)
+421 905 550 166, +421 918 670 262

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

7209B, Cotellic 20 mg filmom obalené tablety, p.o., tbl film 63(3x21)x20 mg (blis.PVC/PVDC)

2. ATC kód liečiva: L01XE38

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004 9000

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

Každá filmom obalená tableta obsahuje kobimetiníbumhemifumarát v množstve zodpovedajúcom 20 mg kobimetinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 36 mg monohydrátu laktózy.

5. Typ lieku:

- ORIGINÁLNY LIEK**
 1. **GENERICKÝ LIEK**
 2. **GENERICKÝ LIEK**
 3. **GENERICKÝ LIEK**
 1. **BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK**
 2. **BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK**

<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	EU/1/15/1048/001
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	20.11.2020
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcu):	4 699,21 €
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	5 489,65 €

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	nie je stanovená
2. Návrh veľkosti ŠDL:	45 mg
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	28
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
<p>Použitá metodika pre stanovenie ŠDL vychádza z Vyhlášky MZ SR č. 435/2011 Z.z., § 3 ods. (5) „Ak denná definovaná dávka liečiva nie je Svetovou zdravotníckou organizáciou určená alebo sa pre charakter indikácie liečiva denná definovaná dávka liečiva nezohľadňuje, štandardná dávka liečiva sa určuje podľa odporúčanej dávky liečiva uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku alebo ako priemerná dávka liečiva v bežnej terapeutickú praxi“.</p> <p>Odporúčaná dávka Cotellicu je 60 mg (tri 20 mg tablety) jedenkrát denne. Cotellic sa užíva v 28-dňovom cykle. Každá dávka pozostáva z troch 20 mg tabliet (60 mg) a má sa užívať jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní (1. až 21. deň - obdobie liečby); po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v liečbe (22. až 28. deň - prestávka v liečbe). Každý následný cyklus liečby Cotellicom sa má začať po uplynutí 7-dňovej prestávky v liečbe.</p> <p><u>Výpočet návrhu ŠDL:</u> 60 mg x 21 dní užívania lieku Cotellic počas 28 dňového terapeutického cyklu zodpovedá ŠDL na úrovni 45 mg denne.</p>	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: Plná úhrada 5489,65 € za balenie lieku zodpovedá 196,059 € za ŠDL.	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne je vo výške maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni a je v súlade s vyhláškou MZ SR č. 435/2011.	
3. Návrh indikačného obmedzenia: Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s vemurafenibom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutácie V600 génu BRAF. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.	
4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: ONK	
5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: Áno	

Časť E Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ**Uvádza sa v príslušnej národnej mene.**

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

1. Belgicko	5 474,00 EUR	
2. Bulharsko	11 341,51 BGN	5 798,91 EUR
3. Česká republika	123 661,72 CZK	4 814,14 EUR
4. Cyprus	4 698,59 EUR	
5. Dánsko	42 172,1 DKK	5 665,25 EUR
6. Estónsko		
7. Fínsko		
8. Francúzsko	5 400,00 EUR	
9. Grécko	4 898,60 EUR	
10. Holandsko	5 474,00 EUR	
11. Chorvátsko	42 870,00 HRK	5 755,52 EUR
12. Írsko	5 374,8 EUR	
13. Litva		
14. Lotyšsko		
15. Luxembursko	5 474 EUR	
16. Maďarsko		
17. Malta		
18. Nemecko	4 699,52 EUR	
19. Poľsko	23 176,79 PLN	5 475,26 EUR
20. Portugalsko		
21. Rakúsko	5 492,01 EUR	
22. Rumunsko		
23. Slovinsko	4 699,52 EUR	
24. Španielsko	5 799,00 EUR	
25. Spojené kráľovstvo	4 275,67 GBP	4 824,18 EUR
26. Švédsko		
27. Taliansko	5 232,66 EUR	
Európska referenčná cena lieku	4 699,21 EUR	

Časť F Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

1. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
2. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
3. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
4. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
5. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:

V zmysle § 15 ods. 3 písm. b) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 12 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

2 766 784 €

V zmysle § 15 ods. 3 písm. a) v spojení s § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

7 498 862 €

V zmysle § 15 ods. 3 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 36 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

12 670 112 €

Odôvodnenie ku kvantifikácii sumy úhrad:

Dávkovanie liekov a náklady na 28 dní liečby:

Zelboraf:

Odporúčaná dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 920 mg).

Cotellic:

Odporúčaná dávka Cotellicu je 60 mg (tri 20 mg tablety) jedenkrát denne.

Cotellic sa užíva v 28-dňovom cykle. Každá dávka pozostáva z troch 20 mg tabliet (60 mg) a má sa užívať jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní (1. až 21. deň - obdobie liečby); po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v liečbe (22. až 28. deň - prestávka v liečbe). Každý následný cyklus liečby Cotellicom sa má začať po uplynutí 7-dňovej prestávky v liečbe.

Potom jedno balenie Zelborafu, tbl flm 56(7x8)x240 mg je na 7 dní liečby. Pri 28 dňovom cykle sú potrebné štyri balenia. Jedno balenie Cotellicu, tbl flm 63(3x21)x20 mg pri odporúčanom dávkovaní podľa SPC je na 28 dní liečby.

Náklady na 28 dní liečby kombináciou Zelboraf a Cotellic sú: 10 995,81 € (4x1 376,54 € + 5 489,65 €).

Predpokladaný počet liečených pacientov:

Predpokladáme, že 2 rozlíčení pacienti budú pokračovať v liečbe z režimu tzv. výnimiek.

V súčasnosti sú v režime tzv. výnimiek (podľa § 88 Zákona 363/2011 Z.z.) liečení 2 pacienti, po

predpokladanej kategorizácii liekov Zelboraf a Cotellic predpokladáme, že liečba bude pokračovať u 2 pacientov so schválením liečby v režime tzv. výnimiek. Títo pacienti podstúpia počas prvých 12 mesiacov od kategorizácie 20 cyklov liečby.

Počas prvých 12 mesiacov od zaradenia liekov do kategorizácie začnú liečbu 64 pacienti, postupne počas roku 2019, ktorí v tomto období podstúpia 484 cyklov. V období 13-24 mesiacov začnú liečbu 69 pacienti postupne počas roku 2020, ktorí spolu s pacientmi z predchádzajúceho obdobia podstúpia 862 cyklov v 13-24 mesiacoch. V období 25-36 mesiacov začnú liečbu 75 pacienti, postupne počas roku 2021, ktorí spolu s pacientmi z predchádzajúceho obdobia podstúpia 942 cyklov v 25-36 mesiacoch.

Predpokladáme, že celkovo počas 36 mesiacov liečbu podstúpi 210 pacientov s celkovým počtom 2308 cyklov (v dĺžke cyklu 28 dní).

Dĺžka liečby:

Medián trvania času do progresie bol v registračnej klinickej štúdií na úrovni 12,3 mesiaca, čo zodpovedá 13 cyklom liečby (cyklus=28 dní) (SPC Cotellic, 2018).

Tabuľka 1 Predpokladaný počet liečených pacientov, počet cyklov a suma úhrad spolu za lieky Zelboraf a Cotellic

	Mesiac začatia liečby	Počet pacientov začínajúcich liečbu	Počet cyklov liečby (28-dňových)			Suma úhrad		
			1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.	1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.
prvých 12. mesiacov	pokračujúci pacienti	2	20	0	0	219 916 €	0 €	0 €
	2-19	5	65	0	0	714 728 €	0 €	0 €
	3-19	6	78	0	0	857 673 €	0 €	0 €
	4-19	5	55	10	0	604 770 €	109 958 €	0 €
	5-19	5	50	15	0	549 791 €	164 937 €	0 €
	6-19	5	45	20	0	494 811 €	219 916 €	0 €
	7-19	6	48	30	0	527 799 €	329 874 €	0 €
	8-19	5	35	30	0	384 853 €	329 874 €	0 €
	9-19	5	30	35	0	329 874 €	384 853 €	0 €
	10-19	6	30	48	0	329 874 €	527 799 €	0 €
	11-19	5	20	45	0	219 916 €	494 811 €	0 €
	12-19	6	18	60	0	197 925 €	659 749 €	0 €
prvých 13. -24. mesiacov	1-20	5	10	55	0	109 958 €	604 770 €	0 €
	2-20	6	0	78	0	0 €	857 673 €	0 €
	3-20	5	0	60	5	0 €	659 749 €	54 979 €
	4-20	6	0	66	12	0 €	725 723 €	131 950 €
	5-20	6	0	60	18	0 €	659 749 €	197 925 €
	6-20	5	0	45	20	0 €	494 811 €	219 916 €
	7-20	6	0	48	30	0 €	527 799 €	329 874 €
	8-20	6	0	42	36	0 €	461 824 €	395 849 €
	9-20	6	0	36	42	0 €	395 849 €	461 824 €
	10-20	5	0	25	40	0 €	274 895 €	439 832 €
	11-20	6	0	24	54	0 €	263 899 €	593 774 €
	12-20	6	0	18	60	0 €	197 925 €	659 749 €
1-21	6	0	12	66	0 €	131 950 €	725 723 €	

	Mesiac začatia liečby	Počet pacientov začínajúcich liečbu	Počet cyklov liečby (28-dňových)			Suma úhrad		
			1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.	1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.
prvých 25. -36.mesiacov	2-21	6	0	0	78	0 €	0 €	857 673 €
	3-21	6	0	0	72	0 €	0 €	791 698 €
	4-21	7	0	0	77	0 €	0 €	846 677 €
	5-21	6	0	0	60	0 €	0 €	659 749 €
	6-21	6	0	0	54	0 €	0 €	593 774 €
	7-21	7	0	0	56	0 €	0 €	615 765 €
	8-21	6	0	0	42	0 €	0 €	461 824 €
	9-21	7	0	0	42	0 €	0 €	461 824 €
	10-21	6	0	0	30	0 €	0 €	329 874 €
	11-21	6	0	0	24	0 €	0 €	263 899 €
	12-21	6	0	0	18	0 €	0 €	197 925 €
	1-22	6	0	0	6	0 €	0 €	65 975 €
Spolu		210	504	862	942	5 541 888 €	9 478 388 €	10 358 053 €

Tabuľka 2 Kumulatívne sumy cyklov a úhrad pre kombináciu Zelboraf + Cotellic v prvom, druhom a treťom roku od kategorizácie liekov

	Počet pacientov začínajúcich liečbu	Počet cyklov liečby (28-dňových)			Suma úhrad		
		1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.	1-12 mes.	13-24 mes.	25-36 mes.
pokračujúci pac.	2	20	0	0	219 916 €	0 €	0 €
1-12 mes.	64	484	348	0	5 321 972 €	3 826 542 €	0 €
13-24 mes.	69	0	514	383	0 €	5 651 846 €	4 211 395 €
25-36 mes.	75	0	0	559	0 €	0 €	6 146 658 €

Tabuľka 3 Kumulatívne sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek za 12, 24 a 36 mesiacov

Liek	1 - 12 mesiacov	1 - 24 mesiacov	1 - 36 mesiacov
Zelboraf	2 775 105 €	7 521 415 €	12 708 217 €
Cotellic	2 766 784 €	7 498 862 €	12 670 112 €
Spolu Zelboraf + Cotellic	5 541 888 €	15 020 276 €	25 378 329 €

Časť H

Zmluva so zdravotnou poisťovňou

ÁNO

NIE

Údaje o počte pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 BRAF génu na Slovensku

Pre kvantifikáciu počtu pacientov boli použité tri nezávislé zdroje údajov:

- 1) Odvodenie počtu vhodných pacientov z prevalencie a incidencie ochorenia
- 2) Aproximácia údajov z Českej publikácie Modrá kniha 2018 na slovenskú populáciu
- 3) Údaje poskytnuté NCZI za rok 2017 o počte liečených pacientov so systémovou protinádorovou liečbou s diagnózou C43 (malígnym melanóm kože)

Veľkosť cieľovej populácie pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF bez ohľadu na líniu liečby (t.j. podľa registrovanej indikácie liekov Zelboraf a Cotellic v diagnóze malígnym melanóm) poskytujú všetky tri zdroje údajov zhodne a to v intervale 84 – 89 pacientov na Slovensku, čo zodpovedá výskytu v SR na úrovni 0,77 až 0,82 : 50 000.

Podrobnejšie údaje uvádzame nižšie:

Ad 1) Odvodenie počtu vhodných pacientov z prevalencie a incidencie ochorenia

Na Slovensku nie sú dostupné oficiálne a aktualizované údaje na národnej úrovni o zastúpení podielov BRAF pozitívnych a negatívnych pacientov s malígnym melanómom kože. Taktiež sa doposiaľ neanalyzovala veľkosť cieľovej populácie pacientov s metastatickým melanómom kože, vhodných na liečbu liekmi Zelboraf (vemurafenib) a Cotellic (cobimetinib). Z tohto dôvodu sme použili časť publikovaných údajov, ktoré kombinujú dostupné údaje z Českej republiky z publikácie Modrá kniha a výsledky prierezového prieskumu (tzv. Delphi panelu), ktorého sa zúčastnili experti na manažment pacientov s metastatickým melanómom kože zo špecializovaných pracovísk v rámci celej SR a výsledky prieskumu boli aktualizované v roku 2018 a publikované (Ondrušová, M, Suchanský, M., 2018).

Podľa posledných údajov Národného onkologického registra SR (zverejnených v apríli 2017), prevalencia malígneho melanómu kože na Slovensku k 31.12.2010 (1978-2010) predstavuje 3 636 prípadov u mužov a 2 764 prípadov u žien (Safaei Diba Ch., Hlava P., 2017). Absolútna prevalencia malígneho melanómu kože ku koncu r. 2017 podľa aktuálnych údajov sprístupnených z NCZI predstavovala 7 408 prípadov pre obe pohlavia spolu - NCZI, 2017, Údaje o počte pacientov s malígnym melanómom kože (dg. C43 podľa MKCH-10) a počet novodiagnostikovaných pacientov sa odhaduje na približne 1 106 pacientov v roku 2018 na základe publikovaných výsledkov Delphi panelu (Ondrušová, M, Suchanský, M., 2018).

Pri novodiagnostikovaných pacientoch (incidentných) je zastúpenie podľa klinických štádií na základe publikácie z Delphi panelu 2018 (Ondrušová, M, Suchanský, M, 2018 – Príloha č. 1) nasledovné: V I. – II. klinickom štádiu 83,26% pacientov (921), v III. klinickom štádiu 10,65% (118 pacientov) a v IV. klinickom štádiu 4,68% (52 pacientov). V neznámom klinickom štádiu je 1,41% pacientov, čo predstavuje 16 pacientov v roku 2018. Neznáme štádiá sú hlásené u skorších štádií ochorenia, v prípade ak má lekár pacienta s metastatickým ochorením, vie ho jednoznačne zaradiť do IV. štádia. Jedno percento pacientov z III. štádia sú neresekovateľní (IIIc), t.j. **1 pacient, čo spolu s pacientmi v IV. štádiu (52 pac.)** je 53 pacientov novo-diagnostikovaných s metastatickým (IV. štádiom) a neresekovateľným melanómom kože (Ondrušová, M, Suchanský, M., 2018).

Čo sa týka zastúpenia jednotlivých štádií ochorenia pri prevalentných pacientoch vychádzame z Modrej knihy ČR, kde je v I. klinickom štádiu 75,50% pacientov (v absolútnych číslach pre rok 2018 je to 5 593 pacientov), v II. klinickom štádiu 14,20% (1 052 pacientov), v III. klinickom štádiu 4,89% (362 pacientov) a v IV. klinickom štádiu 2,33% (173 pacientov). V neznámom klinickom štádiu je 3,08% pacientov, čo v roku 2018 predstavuje 228 pacientov.

Z toho progredujúci pacienti z I-III. do IV. štádia predstavujú **85 pacientov (1,22%) na základe**

publikovaných výsledkov Delphi panelu (Ondrušová, M, Suchanský, M., 2018).

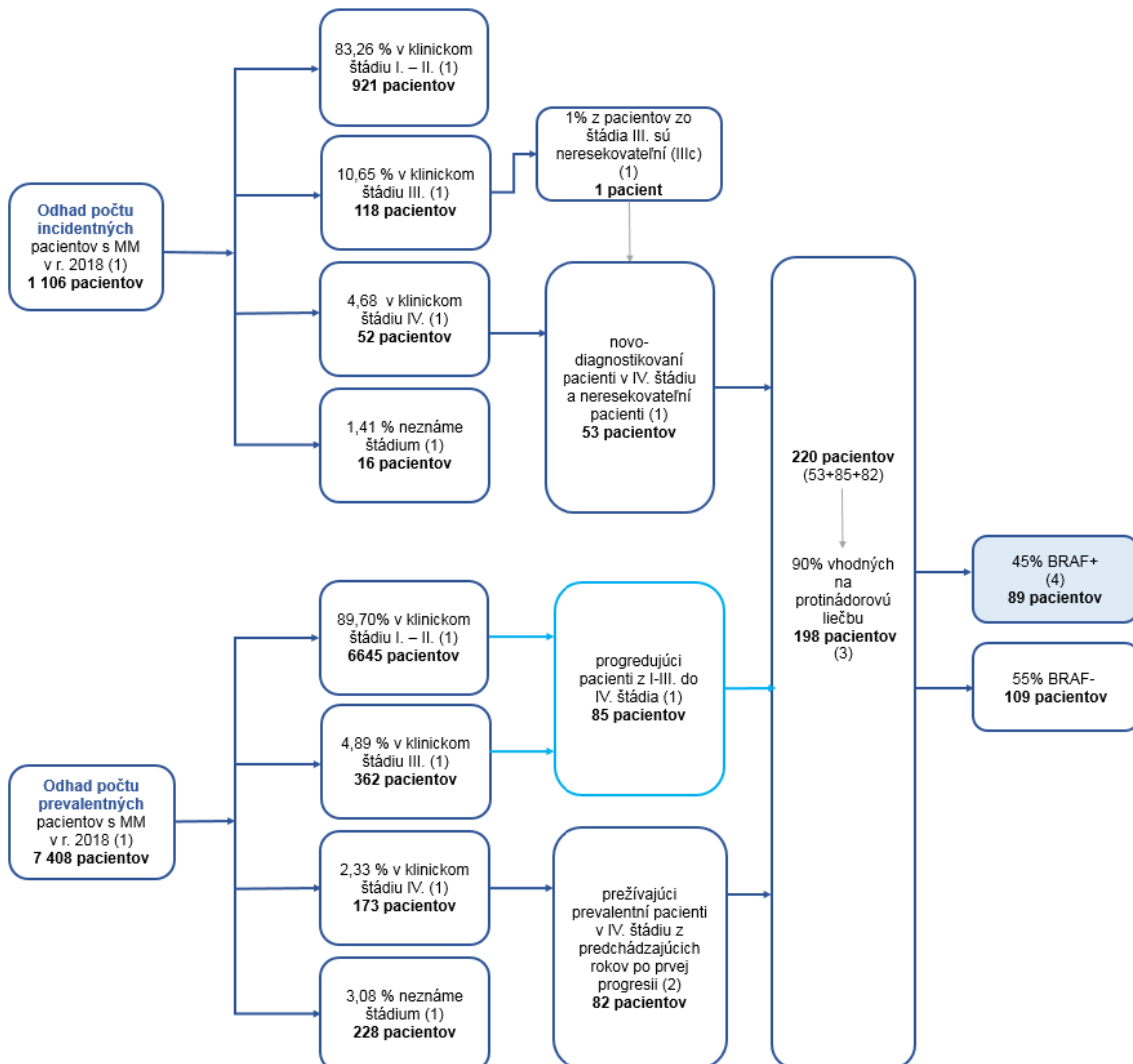
Počet prežívajúcich pacientov (z predchádzajúcich rokov), ktorí sa v roku 2018 budú nachádzať v IV. štádiu v progresii, je 82, tento počet sme odvodili z parametrizovaných kriviek prežívania v 5 ročnom časovom horizonte pri použití rôznych liečebných alternatív (kombinácia BRAF a MEK inhibítora, imunoterapia a DTIC - dakarbazín).

Novo-diagnostikovaných pacientov s metastatickým (IV. štádium) a neresekovateľným melanómom kože je 53 a na liečbu sú vhodní aj prežívajúci pacienti v IV. štádiu z predchádzajúcich rokov v progresii, ktorých je 82. Ak k tomu pripočítame 85 pacientov progredujúcich z I.-III. štádia do IV. štádia, dostávame výsledný počet **220 pacientov**. Predpokladáme, že počet vhodných pacientov na protinádorovú liečbu je maximálne 90% (napr. dobrý výkonnostný stav, tolerabilita liečby), z čoho je **veľkosť cieľovej populácie bez ohľadu na stav mutácie na úrovni 198 pacientov**. Tento počet presne korešponduje s údajmi NCZI, ktoré uvádzame nižšie.

Rozdelenie pacientov s pozitívnou BRAF mutáciou a bez BRAF mutácie je 45% verus 55% na základe najnovších európskych odporúčaní pre diagnózu a liečbu melanómu (Garbe et al, 2016), čo znamená 89 pacientov s BRAF mutáciou

Na základe vyššie uvedeného je odhad počtu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 BRAF génu na úrovni 89, čo znamená výskyt 0,82 : 50 000.

Obrázok 1 Schéma výpočtu veľkosti cieľovej populácie s MM



Zdroje k obrázku 1:

(1) Ondrušová M., Suchanský M., Kuraj J. (Pharm-In, spol. s r. o.). *Analýza veľkosti populácie pacientov s pokročilým (neresekovateľným a metastatickým) melanómom na Slovensku*. Bratislava 2018. <http://www.pharmin.sk/sk/studie-realnej-klinickej-praxe-2018-maligny-melanom-analyza-velkosti-populacie-pacientov-s-pokrocilym-melanom-na-slovensku/>

(2) Kalkulácia je založená na krivkách celkového (OS) a prežívania bez progresie (PFS) na základe údajov v horizonte 5 rokov pre rôzne typy liečby. Pri použití rôznych liečebných alternatív (kombinácia BRAF a MEK inhibítora, imunoterapia a DTIC) sme zistili, že počet pacientov z predchádzajúcich rokov vhodní na liečbu v priebehu roka (154 pacientov) je 1,54-násobok počtu pacientov, ktorí začali liečbu v prvej línii v danom roku (novo-diagnostikovaní).

Výpočet:

Pre zjednodušenie predpokladáme 100 novodiagnostikovaných / prvolíniovo liečených pacientov ročne a obdobie posledných 5-ich rokov.

Na začiatku roka podľa kriviek prežívania máme 294 žijúcich pacientov (z predchádzajúcich rokov), z nich 185 sú pred prvou progresiou a 109 už po prvej progresii. Ku koncu roka z týchto 294 pacientov bude žiť 242 pacientov, teda zomrelo nám 52 pacientov, a v stave PFS zo 185 pacientov zostane 140 pacientov, v priebehu roka sprogredovalo 45 pacientov.

109 pacientov po progresii už na začiatku roka a 45 pacientov sprogredovaných počas roka je spolu 154 pacientov, ktorí sú v priebehu roka vhodní na liečbu.

Ak ich počet predelíme ročnou incidenciou (ktorú sme na začiatku predpokladali v počte 100 pacientov) dostávame pomer 1,54:1 pacienti z predchádzajúcich rokov vhodní na liečbu v priebehu roka (154 pacientov) vs novo-diagnostikovaní / prvolíniovo liečení pacienti (100 pacientov).

Keď pomer 1,54 aplikujeme na predpokladaný počet incidentných pacientov vhodných na liečbu v roku 2018, ktorých je podľa publikovaných výsledkov Delphi panelu 53, potom máme 82 prežívajúcich pacientov v IV. štádiu v progresii z predchádzajúcich rokov“ ($53 \times 1,54 = 82$).

(3) 198 pacientov liečených v roku 2017 protinádorovou liečbou v SR. NCZI č. spisu S00275-2018. Údaje od zdravotných poisťovní zasielané do NCZI podľa § 15 ods. 6 zákona č. 581/2004 Z.z. o zdravotných poisťovniach, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v zmysle zákona č. 153/2013 Z.z. sprístupnené dňa 25.5.2018.

(4) C. Garbe et al. *Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016*. *European Journal of Cancer* 63 (2016) 201 - 217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>

Ad 2) Aproximácia údajov z Českej publikácie Modrá kniha 2018 na slovenskú populáciu

Údaje o počte pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom sme validovali porovnaním s publikovanými údajmi v Českej republike, nakoľko ide o príbuznú krajinu v manažmente zdravotnej starostlivosti. Informácie sú publikované Masarykovým onkologickým ústavom v Modrej knihe Českej Onkologickej spoločnosti (ČOS). Pre liečbu kožného melanómu (dg. C43) sa v najnovšej aktualizácii Modrej knihy z 1.3.2018 uvádzajú na strane 249 v tabuľke 3 nasledovné údaje:

Prediktívne odhady počtu pacientov podľa klinického štádia novo-liečených protinádorovou terapiou v roku 2018 pre štádium IV:

- novo diagnostikované štádium IV: 72 prípadov
- relapsy a progresie u pacientov z predchádzajúcich rokov: 291 prípadov.

Ide o celkovú populáciu bez ohľadu na líniu, ktorí sú vhodní na protinádorovú liečbu. Pokiaľ by sa hypoteticky liečili všetci títo pacienti, dostávame spolu 363 pacientov v ČR. Po zohľadnení pomeru obyvateľov (pomer 1,96 pri počte obyvateľov 10,610 mil. ČR vs. 5,443 mil. SR) je celkový počet pacientov v SR vhodných na protinádorovú terapiu 186. Mutáciu BRAF génu má 45 % podiel pacientov, čo vedie k odhadu 84 pacientov. **Pokiaľ by sa vychádzalo z českých dát, potom predstavuje odhad počtu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 BRAF génu na úrovni 84 pacientov výskyt 0,77 : 50 000 v SR.**

Masarykův onkologický ústav. MODRÁ KNIHA ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI Platnosť od 1. 3. 2018. 2018; 24. aktualizace. ISBN 978-80-86793-44-3; str. 249

Údaje o počte obyvateľov:

3. NCZI č. spisu S00275-2018. Údaje od zdravotných poisťovní zasielané do NCZI podľa § 15 ods. 6 zákona č. 581/2004 Z.z. o zdravotných poisťovniach, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v zmysle zákona č. 153/2013 Z.z. poskytnuté dňa 25.5.2018.
4. C. Garbe et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. European Journal of Cancer 63 (2016) 201 - 217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
5. Masarykův onkologický ústav. MODRÁ KNIHA ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI Platnosť od 1. 3. 2018. 2018; 24. aktualizace. ISBN 978-80-86793-44-3; str. 249

1. Úvod – malígný melanóm, BRAF mutácia

Malígný melanóm je zhubný nádor, ktorý vzniká malígnou transformáciou melanocytov kdekoľvek v ľudskom tele. Býva lokalizovaný predovšetkým v koži, ale nezriedka sa objaví aj v oku či na slizniciach. Patrí k najzákernejším nádorom pre svoju schopnosť rýchlej tvorby metastáz. Jedna tretina melanómov vzniká z rôznych pigmentových névov, dve tretiny melanómov vznikajú tzv. „de novo“ – bez preexistujúcej pigmentovej lézie na klinicky normálnej koži (Murárová Z., Borecká D., 2016).

Najsilnejšie prediktory prežitia sú: hrúbka nádoru (najvýznamnejší prognostický faktor), prítomnosť ulcerácie a mitotická aktivita (koreluje nepriamo úmerne s prežívaním, ak sa počet mitóz/mm² zvyšuje, prežívanie pri melanóme klesá), anatomický stupeň invazivity rastu, známky regresie, vaskulárna a perineurálna invázia, imunitná odpoveď, dezmozplázia, Ki67 (Murárová Z., Borecká D., 2016).

Metastatický malígný melanóm

U pacientov so vzdialenými metastázami malígneho melanómu sa na rozdelenie metastatického štádia používa lokalizácia metastáz a sérové hladiny LDH (Balch CM., Gershenwald JE., 2009):

M1a – vzdialené metastázy v koži, podkožnom tkanive alebo v uzlinách; normálna hladina LDH

M1b – pľúcne metastázy; normálna hladina LDH

M1c – metastázy vo vnútorných orgánoch; normálna hladina LDH

- akékoľvek vzdialené metastázy; zvýšená hladina LDH

Hodnoty 1-ročného prežívania u 7 972 pacientov so vzdialenými metastázami malígneho melanómu boli nasledovné: u štádia M1a sa 1 roka dožilo 62% pacientov, u štádia M1b sa 1 roka dožilo 53% pacientov a u štádia M1c sa 1 roka dožilo iba 33% pacientov (Balch CM., Gershenwald JE., 2009).

Metastatický malígný melanóm má mimoriadne zlú prognózu, medián celkového prežívania sa pohybuje len medzi 8 a 18 mesiacmi v závislosti od podštádia ochorenia (Balch CM., Gershenwald JE., 2009), (Chapman PB., Hauschild A., 2011).

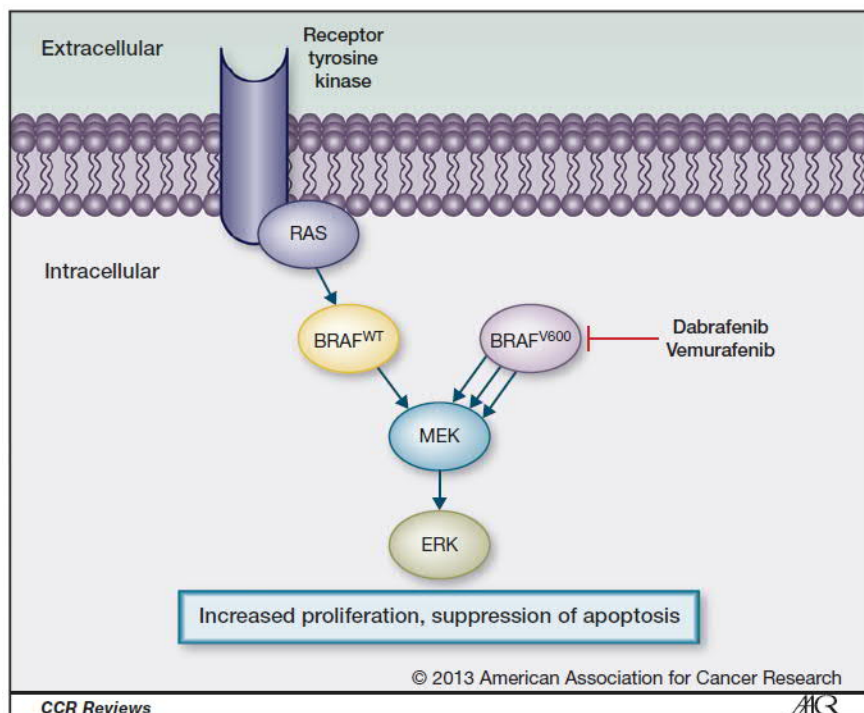
BRAF mutácia

Približne u 40-60% malígnych melanómov je prítomná BRAF mutácia, ktorá má za následok nekontrolovanú proliferáciu a rast buniek (Chapman PB., Hauschild A., 2011). Približne 90% týchto mutácií je známych pod označením BRAF V600E (Chapman PB., Hauschild A., 2011).

BRAF je súčasťou mitogén-aktivovanej proteín kinázovej (MAPK) dráhy, ktorá slúži na prenos signálov z aktivovaných rastových receptorov na povrchu buniek k viacerým intracelulárnym efektorom, vrátane transkripčných faktorov a regulátorov apoptózy – programovanej smrti buniek (Salama AK., Flaherty KT., 2013) (Obrázok 2). MAPK dráha je najlepšie preskúmaná dráha v onkológii, a mutácia BRAF génu má za následok jej neustálu aktiváciu, čo v konečnom dôsledku vedie k nekontrolovanej bunkovej proliferácii a rastu (Salama AK., Flaherty KT., 2013).

Tieto skutočnosti predstavovali teoretický základ pre vývoj a klinické skúšanie selektívnych BRAF inhibítorov.

Obrázok 2 MAPK kaskáda (Salama AK., Flaherty KT., 2013)



Vysvetlivky: extracellular – mimobunkový, receptor tyrosine kinase – tyrozín kinázový receptor, intracellular – vnútrobunkový, increased proliferation, suppression of apoptosis – zvýšená proliferácia, zábrana apoptózy (programovanej smrti bunky)

3. Súčasné možnosti liečby BRAF – mutovaného melanómu

V období pred zavedením BRAF-inhibítorov bol v liečbe metastatického malígneho melanómu štandardom dakarbazín. Dakarbazín v klinických štúdiách fázy III zaznamenal 7 - 12% odpovedí a medián celkového prežívania 5,6 – 7,8 mesiacov (8-11) (Chapman PB., Einhorn LH., 1999), (Middleton MR., Grob JJ., 2000), (Avril MF., Aamdal S., 2004), (Bedikian AY., Millward M., 2006).

BRAF-inhibítory v monoterapii

V registračnej štúdií Chapmana a spol. zaznamenal BRAF inhibítor vemurafenib (Zelboraf®) významné zlepšenie 6-mesačného celkového prežívania (84% vs. 64%) aj prežívania bez progresie (5,3 vs. 1,6 mesiacov) v porovnaní s dakarbazínom (Chapman PB., Hauschild A., 2011).

Obdobne v registračnej štúdií dabrafenibu (Tafinlar®) sa zaznamenalo významné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (5,1 vs. 2,7 mesiacov) v porovnaní s dakarbazínom (Hauschild A., Grob JJ., 2012).

Kombinácia BRAF a MEK-inhibítorov

Pri liečbe BRAF inhibítormi v monoterapii je po odpovedi nádoru na liečbu často po 6-7 mesiacoch zaznamenaná progresia (tzv. "získaná rezistencia"). Mechanizmus získanej rezistencie spočíva približne v 2/3 prípadov v reaktivácii signalizácie v MAPK kaskáde (Larkin J., Ascierto PA., 2014). Tieto poznatky, predklinické a klinické výsledky viedli k predpokladu, že iniciálna liečba kombináciou BRAF a MEK inhibítora povedie k lepším liečebným výsledkom, zábrane získanej rezistencie a k zníženiu počtu a závažnosti nežiaducich udalostí spojených s liečbou BRAF inhibítormi v monoterapii. (Larkin J., Ascierto PA., 2014).

Tento predpoklad sa potvrdil v randomizovanej klinickej štúdií fázy III, porovnávajúcej kombináciu BRAF inhibítora vemurafenibu (Zelboraf®) s MEK inhibítormi kobimetinibom (Cotellic®) oproti monoterapii vemurafenibom (Larkin J., Ascierto PA., 2014), (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).

Kombinácia vemurafenibu a kobimetinibu dosiahla významné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (12,3 vs. 7,2 mes.) a celkového prežívania (22,3 vs. 17,4 mes.) (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).

Ďalšími možnosťami liečby BRAF-mutovaného metastatického malígneho melanómu sú BRAF inhibítor dabrafenib (Tafinlar®), MEK inhibítor trametinib (Mekinist®), lieky ipilimumab, nivolumab a

pembrolizumab (ktoré patria medzi protinádorovú imunoterapiu) a štandardná chemoterapia. (Masarykův onkologický ústav Brno, 2018).

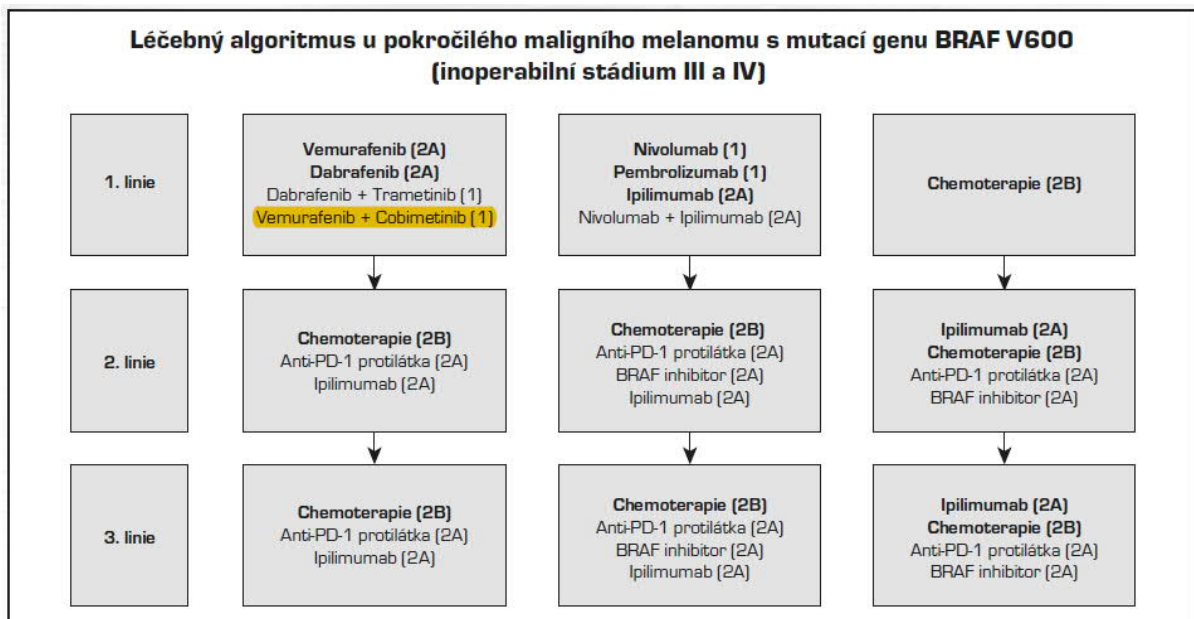
Odporúčané liečebné postupy pri BRAF – mutovanom malígnom melanóme

Odporúčané liečebné postupy pri BRAF - mutovanom malígnom melanóme podľa Českej onkologickej spoločnosti (ČOS) (Masarykův onkologický ústav Brno, 2018)

Česká onkologická spoločnosť uvádza vo svojich najnovších odporúčaníach pre liečbu pokročilého malígneho melanómu, že štandardom liečby pokročilého malígneho melanómu je cieľená liečba (u pacientov s mutáciou génu BRAF V600) a moderná imunoterapia s checkpoint inhibítormi. Na rozdiel od cytotoxickej chemoterapie bolo (ako je uvedené vyššie) v randomizovaných klinických štúdiách u týchto liekov dokázané predĺženie celkového prežívania. Kombinácia BRAF inhibítorov a MEK inhibítorov (vemurafenib + kobimetinib, dabrafenib + trametinib) je účinnejšia ako monoterapia BRAF inhibítormi.

Česká onkologická spoločnosť pre liečbu pokročilého malígneho melanómu s mutáciou génu BRAF V600 (pacienti s inoperabilným štádiom III a štádiom IV) uvádza **kombináciu vemurafenib + kobimetinib ako možnosť voľby v 1. línii liečby na základe vysokého stupňa dôkazov** (Obrázok 3) (Masarykův onkologický ústav Brno, 2018). Kombinácia BRAF + MEK inhibítor je preferovaná u agresívneho, rýchlo progredujúceho, symptomatického ochorenia. U pacientov, ktorí nie sú vhodní na cieľnú liečbu a imunoterapiu, je naďalej indikovaná paliatívna chemoterapia. Stupne evidencie dôkazov používané Českou onkologickou spoločnosťou sú uvedené v Tabuľka 5.

Obrázok 3 Odporúčané liečebné postupy pri BRAF-mutovanom malígnom melanóme podľa Českej onkologickej spoločnosti (Masarykův onkologický ústav Brno, 2018)



Tabuľka 5 Stupeň evidencie dôkazov používaný Českou onkologickou spoločnosťou (Masarykův onkologický ústav Brno, 2018)

Stupeň 1	Založené na vysokom stupni dôkazov, jednotné odporúčanie ČOS, že liečba je vhodná.
Stupeň 2A	Založené na nižšom stupni dôkazov, jednotné odporúčanie ČOS, že liečba je vhodná.
Stupeň 2B	Založené na nižšom stupni dôkazov, odporúčanie ČOS, že liečba je vhodná.
Stupeň 3	Založené na akomkoľvek stupni dôkazov, v rámci ČOS nie je zhoda o vhodnosti liečby

Odporúčané liečebné postupy pri BRAF - mutovanom malígnom melanóme podľa European Society for Medical Oncology (ESMO) (Dummer R., Hauschild A., 2015)

Odporúčania ESMO z roku 2015 pre liečbu metastatického malígneho melanómu uvádzajú, že **cielená liečba kombináciou BRAF a MEK inhibítorov je odôvodnená u pacientov s BRAF - mutovaným malígnym melanómom**. Táto kombinácia dosahuje vysoký počet odpovedí (70%) a rýchlu odpoveď spojenú s kontrolou symptómov s prežívaním bez progresie v trvaní približne 12 mesiacov.

Zároveň uvádzajú, že ak ide o pacientov s BRAF-mutovaným melanómom, ktorí majú rozsiahle a symptomatické metastatické ochorenie, kombinácia BRAF a MEK inhibítorov je opodstatnenou voľbou v 1. a 2. línii liečby metastatického malígneho melanómu (Obrázok 4) (Dummer R., Hauschild A., 2015).

Obrázok 4 Odporúčané liečebné postupy pri BRAF-mutovanom malígnom melanóme podľa ESMO (Dummer R., Hauschild A., 2015)

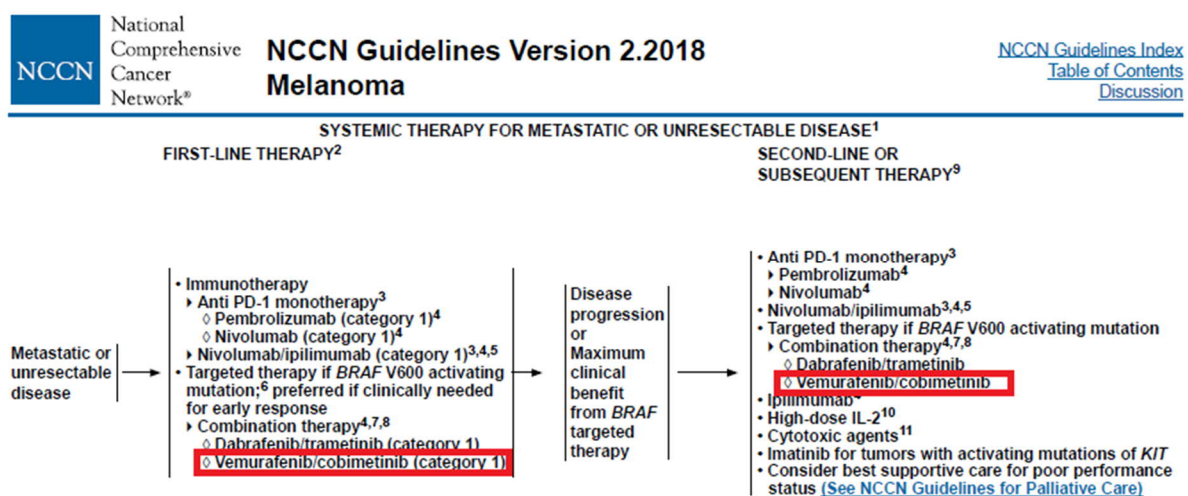
Treatment of systemic metastatic disease (stage IV)

- Patients with metastatic melanoma should have metastasis (preferably) or the primary tumour screened for detection of BRAF-V600-mutation. **Treatment options for the first- and second-line setting include** anti-PD1 antibodies (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab, an anti-CTLA4 antibody, for all patients, and **BRAF/MEK inhibitor combinations for patients with BRAF-mutant melanoma** [II, B].

Odporúčané liečebné postupy pri BRAF-mutovanom malígnom melanóme podľa National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines version 2 2018) (NCCN, 2018)

Kombinácia kobimetinib + vemurafenib je odporúčanou možnosťou v 1. línii liečby metastatického alebo nerezekovateľného malígneho melanómu aj podľa NCCN (Obrázok 5). Táto kombinácia je odporúčaná u pacientov s aktivujúcou BRAF V600 mutáciou s klinickou potrebou dosiahnutia rýchlej odpovede (NCCN, 2018).

Obrázok 5 Odporúčané liečebné postupy pri BRAF-mutovanom malígnom melanóme podľa NCCN (NCCN, 2018)



4. Cotellic® (cobimetinib) + Zelboraf® (vemurafenib) – mechanizmus účinku

Vemurafenib je inhibítor serín-treonínovej kinázy génu BRAF. Mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii proteínov BRAF, čo môže spôsobovať bunkovú proliferáciu bez súvisiacich

rastových faktorov (SPC Zelboraf , 2018).

Kobimetinib je reverzibilný, selektívny, alosterický, perorálne podávaný inhibítor, ktorý blokuje dráhu mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK) tým, že cielene pôsobí na mitogénom aktivovanú kinázu (MEK) 1 regulovanú extracelulárnym signálom a MEK 2, čo vedie k inhibícii fosforylácie kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) 1 a ERK 2. Kobimetinib preto blokuje proliferáciu buniek indukovanú dráhou MAPK prostredníctvom inhibície signalizačného uzla MEK1/2.

V predklinických modeloch sa preukázalo, že kombinácia vemurafenibu a kobimetinibu simultánne cielene pôsobí na V600E mutovaný proteín BRAF a na proteín MEK v melanómových bunkách, čím kombinácia týchto dvoch liečiv inhibuje reaktiváciu dráhy MAPK prostredníctvom MEK1/2, čo vedie k silnejšej inhibícii intracelulárnej signalizácie a k zníženej proliferácii nádorových buniek (SPC Cotellic, 2018).

5. Nenaplnená medicínska potreba

Pacienti s neresekovateľným a metastatickým malígnym melanómom majú veľmi zlú prognózu: pri metastatickom ochorení s postihnutím vnútorných orgánov alebo so zvýšenou hladinou LDH sa 1 roka dožije len 33% pacientov; pri vzdialených metastázach v koži, podkožnom tkanive alebo v uzlinách a normálnej hladine LDH sa 1 roka dožije len 62% pacientov.

Metastatický malígnym melanóm zároveň patrí k ochoreniam, u ktorých bolo v poslednom období na základe výskumu a vývoja od roku 2011 zaregistrovaných EMA viacero nových cielených liekov s dokázaným prínosom pre pacientov.

Na Slovensku v súčasnosti nie je na základe kategorizácie v Zozname kategorizovaných liekov dostupný žiadny z nových cielených liekov registrovaných EMA - BRAF alebo MEK inhibitory ani imunoterapia a tieto lieky sú preto pre pacientov dostupné iba na výnimku zdravotnej poisťovne.

Existuje preto nenaplnená medicínska potreba dostupnosti liekov s preukázaným klinickým benefitom pre pacientov s neresekovateľným a metastatickým BRAF - mutovaným malígnym melanómom.

6. Cotellic® (cobimetinib) + Zelboraf® (vemurafenib) – klinický prínos – registračná štúdia coBRIM (Larkin J., Ascierto PA., 2014), (Ascierto PA., McArthur GA., 2016), (SPC Cotellic, 2018)

Dizajn

Štúdia GO28141 (coBRIM) je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii so Zelborafom v porovnaní so Zelborafom plus placebom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitívou mutácie V600 génu BRAF (Obrázok 6).

Do štúdie coBRIM boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným 0 a 1. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG rovným alebo vyšším ako 2 boli zo štúdie vylúčení.

Po potvrdení mutácie V600 génu BRAF bolo 495 predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým melanómom randomizovaných na podávanie buď:

- placebo jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg Zelborafu dvakrát denne v 1. - 28. deň, alebo
- Cotellicu 60 mg jedenkrát denne v 1. - 21. deň každého 28-dňového cyklu liečby a 960 mg Zelborafu dvakrát denne v 1. - 28. deň

Primárny cieľ

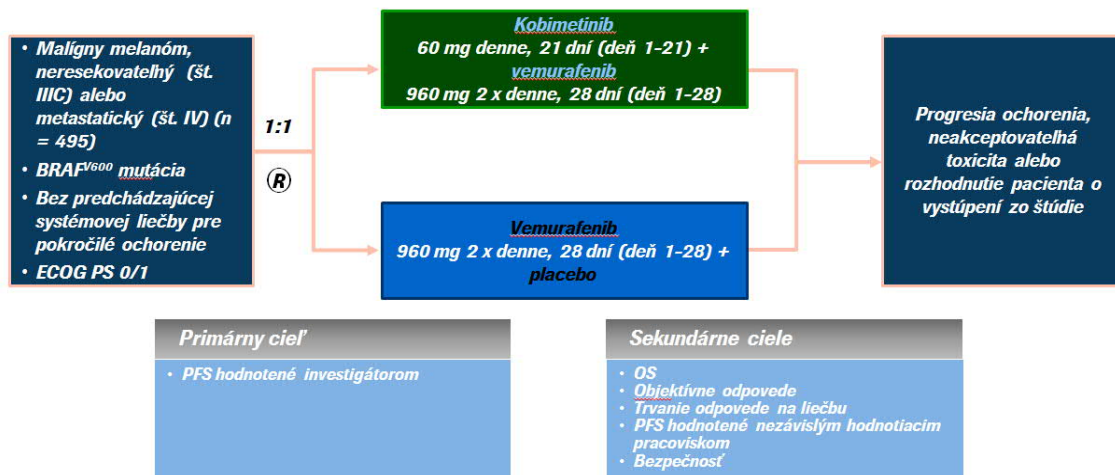
- prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim lekárom (investigator, INV) podľa RECIST kritérií, verzia 1.1

Sekundárne ciele zahŕňali

- celkové prežívanie (overall survival, OS)
- výskyt objektívnej odpovede na liečbu (overall response rate, ORR)
- trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DoR) hodnotené INV
- PFS hodnotené nezávislým hodnotiacim pracoviskom (independent review facility, IRF)
- bezpečnosť

Obrázok 6 Dizajn štúdie coBRIM

coBRIM: dizajn štúdie¹⁴



ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, PFS - prežívanie bez progresie ochorenia, OS - celkové prežívanie, PS - performance status

Účinnosť

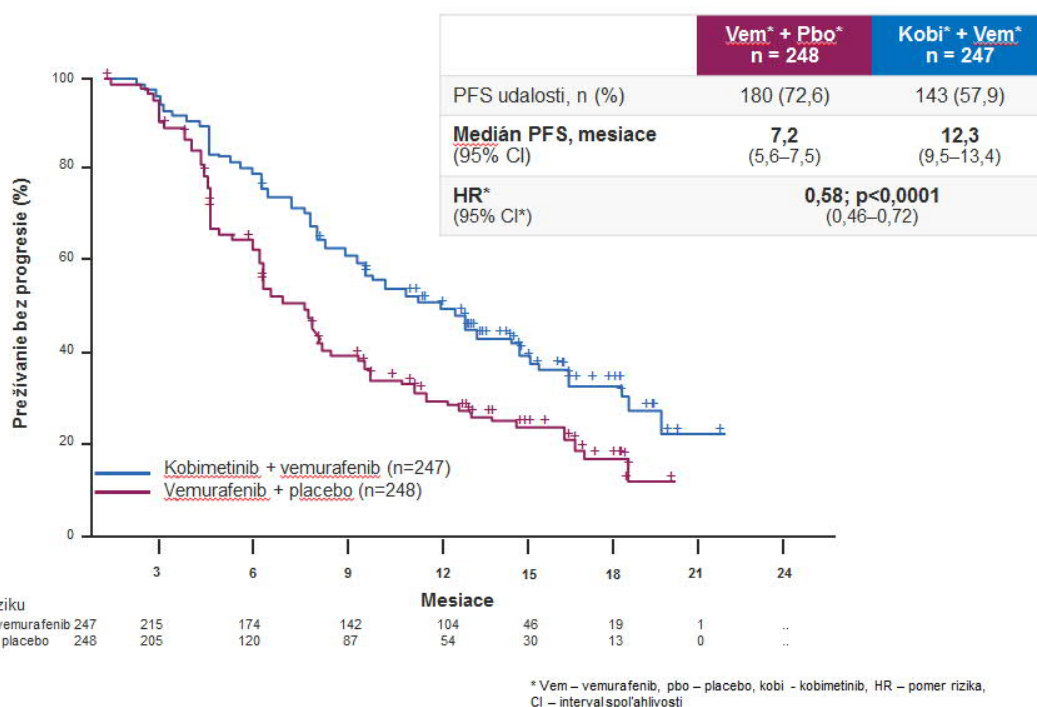
Primárny cieľ – PFS podľa hodnotenia skúšajúcich

Primárna analýza štúdie coBRIM sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 9. máj 2014. Významné zlepšenie v primárnom ciele, ktorým bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom, sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus Zelboraom v porovnaní so skupinou s placebom plus Zelboraom (HR 0,51 (0,39; 0,68); p-hodnota < 0,0001). Medián odhadu PFS hodnoteného skúšajúcim lekárom bol 9,9 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus Zelboraom vs. 6,2 mesiaca pre skupinu s placebom plus Zelboraom (Larkin J., Ascierto PA., 2014).

Aktualizovaná analýza sa vykonala k dátumu 16. január 2015. Medián doby sledovania bol 14,2 mesiaca. Významné zlepšenie v primárnom ciele, ktorým bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom, sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus Zelboraom v porovnaní so skupinou s placebom plus Zelboraom (HR 0,58 (0,46; 0,72); p-hodnota < 0,0001). Medián odhadu PFS hodnoteného skúšajúcim lekárom bol 12,3 mesiaca pre skupinu s Cotellicom plus Zelboraom vs. 7,2 mesiaca pre skupinu s placebom plus Zelboraom (Obrázok 7) (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).

Obrázok 7 Výsledky aktualizovanej analýzy primárneho cieľa v štúdií coBRIM (Ascierto PA., McArthur GA., 2016)

coBRIM: PFS hodnotené investigátormi¹⁵

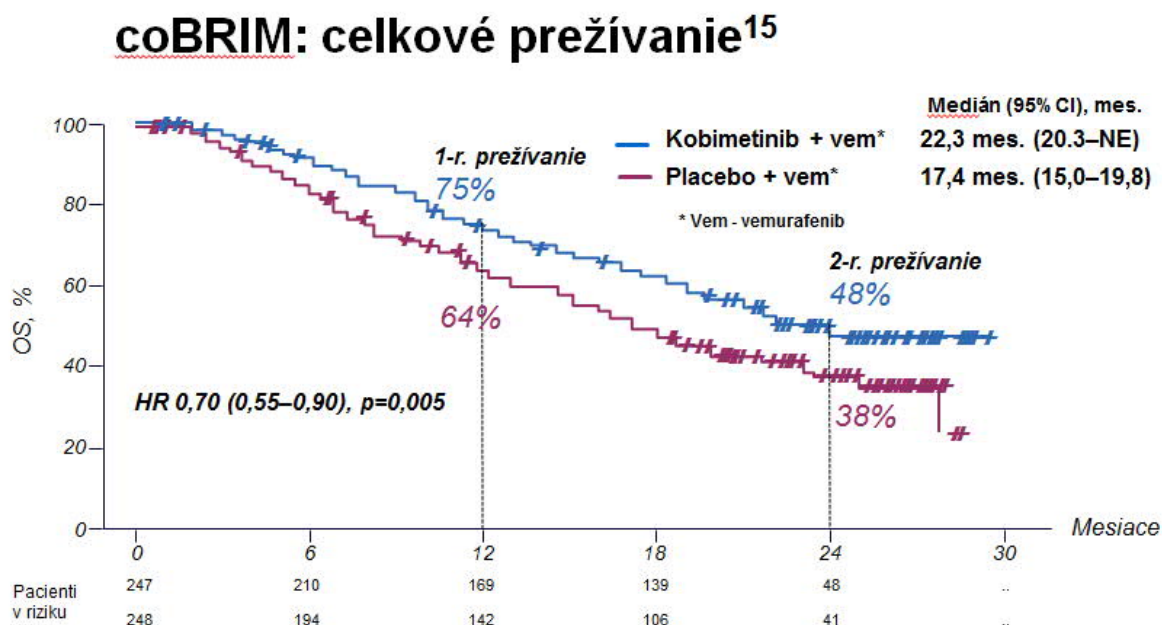


Sekundárne ciele

Celkové prežívavie (OS):

Konečná analýza OS štúdie coBRIM sa uskutočnila s dátumom uzávierky údajov 28. august 2015. Významné zlepšenie v OS sa pozorovalo u pacientov zaradených do skupiny s Cotellicom plus Zelboraťom v porovnaní so skupinou s placebom plus Zelboraťom (Obrázok 8). Medián celkového prežívavie u pacientov v skupine s Cotellicom plus Zelboraťom bol 22,3 mes. (95% CI 20,3 – nedosiahnuté) v porovnaní so 17,4 mes. v skupine s placebom plus Zelboraťom (95% CI 15,0 – 19,8), (p=0,005). Odhadovaný OS po 1. roku (75 %) a 2. roku (48 %) bol väčší v skupine s Cotellicom plus Zelboraťom v porovnaní so skupinou s placebom plus Zelboraťom (64 % a 38 % v uvedenom poradí) (Ascierto PA., McArthur GA., 2016), (SPC Cotellic, 2018).

Obrázok 8 Konečná analýza OS v štúdiu coBRIM (Ascierto PA., McArthur GA., 2016)



Objektívne odpovede (ORR):

- Pacienti liečení kombináciou Cotellic + Zelboraf zaznamenali výrazne vyšší počet objektívnych odpovedí na liečbu – 69,6% vs. 50%, p-hodnota < 0,0001 (Ascierto PA., McArthur GA., 2016), (SPC Cotellic, 2018).

Trvanie odpovede na liečbu (DoR):

- Pacienti liečení kombináciou Cotellic + Zelboraf zaznamenali dlhšie trvanie odpovede na liečbu – 13,0 vs. 9,2 mesiaca (SPC Cotellic, 2018).

PFS hodnotené nezávislým hodnotiacim pracoviskom (independent review facility, IRF):

- Pacienti liečení kombináciou Cotellic + Zelboraf zaznamenali výrazne dlhšie PFS podľa hodnotenia IRF - 11,3 vs. 6,0 mesiaca (HR 0,60 (0,45; 0,79); p-hodnota = 0,0003) (SPC Cotellic, 2018).

Súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie coBRIM je uvedený v Tabuľke 6 (SPC Cotellic, 2018).

Tabuľka 6 Súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie coBRIM (SPC Cotellic, 2018)

	Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primárny koncový ukazovateľ^{a,t}		
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Medián (mesiace) (95% IS)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele^{a,t}		
Celkové prežívanie (OS)^a		
Medián (mesiace) 95% IS	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,70 (95% IS: 0,55; 0,90) (p-hodnota = 0,0050 ^e)	
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95% IS) pre ORR ^c	(63,5 %, 75,3 %)	
Rozdiel v ORR (95% IS) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu		
Kompletná remisia	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Parciálna remisia	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilizácia ochorenia	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Trvanie odpovede na liečbu (DoR)		
Medián DoR (mesiace) (95% IS pre medián)	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = nehodnotiteľné

^a Hodnotený a potvrdený skúšajúcim lekárom (INV) s využitím RECIST v1.1

^b Stratifikovaná analýza podľa geografickej oblasti a klasifikácie metastáz (štádium ochorenia)

^c S využitím Clopperovej-Pearsonovej metódy

^d S využitím Hauckovej-Andersonovej metódy

^e P-hodnota OS (0,0050) prekročila vopred stanovenú hranicu (p-hodnota <0,0499)

^f Dátum uzávierky údajov tejto aktualizovanej analýzy PFS a sekundárnych koncových parametrov ORR, BOR a DoR sa vykonal k dátumu 16. január 2015. Medián doby sledovania bol 14,2 mesiaca.

^g Dátum uzávierky údajov konečnej analýzy OS sa vykonal k dátumu 28. august 2015 a medián doby sledovania bol 18,5 mesiaca.

Bezpečnosť podávania kombinácie Cotellic + Zelboraf (SPC Cotellic, 2018)

- Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii so Zelborafom sa hodnotila u 247 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdiu coBRIM.
- V štúdiu coBRIM boli najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 20 %) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s Cotellicom plus Zelborafom hnačka, vyrážka, nauzea, pyrexia, reakcia z fotosenzitivity, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi a vracanie.
- Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 20 %) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s placebom plus Zelborafom boli artralgia, alopecia a hyperkeratóza.
- Únava bola pozorovaná s podobnou frekvenciou v oboch skupinách.

7. Zhrnutie údajov o účinnosti lieku

Výsledky registračnej klinickej štúdie coBRIM

- Klinická štúdia coBRIM je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii so Zelborafom v porovnaní so Zelborafom plus placebom u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádiom IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádiom IV) s pozitívou mutácie V600 génu BRAF (SPC Cotellic, 2018).
- Cotellic v kombinácii so Zelborafom **signifikantne predlžuje prežívanie pacientov bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní s liečbou placebom a Zelborafom (12,3 vs. 7,2 mesiaca, p-hodnota < 0,0001)** (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).
- Cotellic v kombinácii so Zelborafom **signifikantne predlžuje celkové prežívanie pacientov (OS) v porovnaní s liečbou placebom a Zelborafom (22,3 mes. vs 17,4 mes., p=0,005)** (SPC Cotellic, 2018).
- **Kombinácia Cotellic + Zelboraf je dobre tolerovaná a jej profil bezpečnosti je akceptovateľný a menežovateľný.** Pri dlhšom čase sledovania sa v porovnaní s monoterapiou Zelborafom neobjavili žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).

7a) Iné BRAF a MEK inhibítory v liečbe malígneho melanómu

- Kombinácie BRAF inhibítora dabrafenibu (Tafinlar[®]) a MEK inhibítora trametinibu (Mekinist[®]) a BRAF inhibítora encorafenibu (Braftovi[®]) a MEK inhibítora binimetinibu (Mektovi[®]) v klinickej štúdii fázy III u pacientov s BRAF-mutovaným malígnym melanómom tiež dosiahli významné predĺženie PFS a OS v porovnaní s liečbou BRAF inhibítorm v monoterapii (Long GV., Stryakovskiy D., 2015), (Dummer R., Ascierto PA., 2018).

8. Záver

Pokročilý malígnym melanóm je ochorenie, ktoré má mimoriadne zlú prognózu. Intenzívny predklinický a klinický výskum viedol v poslednej dekáde k registrácii viacerých nových liekov na liečbu pokročilého malígneho melanómu.

Výskum MAPK kaskády viedol k vývoju cielených liekov – BRAF a MEK inhibítorm.

Medián celkového prežívania sa od podávania dakarbazínu - 10,3 mesiacov - (Chapman PB., Robert C., 2017) cez podávanie Zelborafu v monoterapii - 17,4 mesiacov – (20) predĺžil pri podávaní kombinácie Cotellicu so Zelborafom na hodnotu 22,3 mesiacov (SPC Cotellic, 2018).

Kombinácia BRAF a MEK inhibítora je v súčasnosti odporúčaná medzinárodnými odbornými spoločnosťami pre liečbu pacientov s BRAF-mutovaným pokročilým malígnym melanómom.

- **Cotellic, liek s účinnou látkou kobimetinib (MEK inhibítorm) a Zelboraf, liek s účinnou látkou vemurafenib (BRAF inhibítorm) predstavujú kombináciu, ktorá dokázateľne predlžuje prežívanie bez progresie ochorenia a celkové prežívanie v porovnaní s monoterapiou vemurafenibom u pacientov s neresekovateľným a metastatickým BRAF-mutovaným malígnym melanómom.**
- **Kombinácia Cotellic + Zelboraf je dobre tolerovaná a jej profil bezpečnosti je akceptovateľný a menežovateľný.**
- **Kombinácia Cotellic + Zelboraf je odporúčaná medzinárodnými odbornými spoločnosťami pre liečbu pacientov s BRAF-mutovaným pokročilým malígnym melanómom.**

Výsledky registračnej klinickej štúdie coBRIM a odporúčania medzinárodných odborných spoločností oprávňujú použitie kombinácie Cotellic + Zelboraf pre liečbu pacientov s BRAF-mutovaným neresekovateľným a metastatickým malígnym melanómom.

Príloha č.2 Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

Registračná štúdia coBRIM (Larkin J., Ascierto PA., 2014), (Ascierto PA., McArthur GA., 2016), (SPC Cotellic, 2018)

Štúdiá fázy III hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť Cotellicu v kombinácii so Zelboraom v porovnaní so Zelboraom plus placebo u predtým neliečených pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým (štádium IIIc) alebo metastatickým melanómom (štádium IV) s pozitívnou mutáciou V600 génu BRAF.

Primárny cieľ

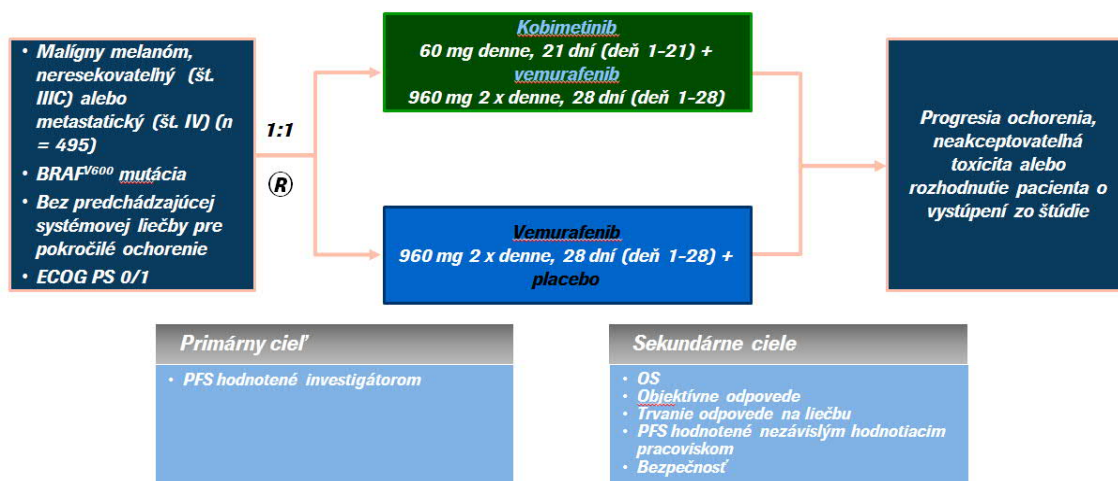
- prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim lekárom (investigátor, INV) podľa RECIST kritérií, verzia 1.1

Sekundárne ciele zahŕňali

- celkové prežívanie (overall survival, OS)
- výskyt objektívnej odpovede na liečbu (overall response rate, ORR)
- trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DoR) hodnotené INV
- PFS hodnotené nezávislým hodnotiacim pracoviskom (independent review facility, IRF)
- bezpečnosť

Obrázok 9 Dizajn štúdie coBRIM

coBRIM: dizajn štúdie¹⁴



ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, PFS - prežívanie bez progresie ochorenia, OS - celkové prežívanie, PS - performance status

Tabuľka 7 Súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie coBRIM (SPC Cotellic, 2018)

	Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primárny koncový ukazovateľ^{a,f}		
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Medián (mesiace) (95% IS)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele^{a,f}		
Celkové prežívanie (OS)^d		
Medián (mesiace) 95% IS	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Hazard ratio (95% IS) ^b	0,70 (95% IS: 0,55; 0,90) (p-hodnota = 0,0050 ^e)	
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95% IS) pre ORR ^c	(63,5 %, 75,3 %)	(43,6 %, 56,4 %)
Rozdiel v ORR (95% IS) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu		
Kompletná remisia	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Parciálna remisia	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilizácia ochorenia	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Trvanie odpovede na liečbu (DoR)		
Medián DoR (mesiace) (95% IS pre medián)	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

Bezpečnosť podávania kombinácie Cotellic + Zelboraf (SPC Cotellic, 2018)

- Bezpečnosť Cotellicu v kombinácii so Zelborafom sa hodnotila u 247 pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF v štúdií coBRIM.
- V štúdií coBRIM boli najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 20 %) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s Cotellicom plus Zelborafom hnačka, vyrážka, nauzea, pyrexia, reakcia z fotosenzitivity, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi a vracanie.
- Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 20 %) pozorovanými s vyššou frekvenciou v skupine s placebom plus Zelborafom boli artralgia, alopecia a hyperkeratóza.
- Únava bola pozorovaná s podobnou frekvenciou v oboch skupinách.

Výsledky registračnej klinickej štúdie coBRIM

- Cotellic v kombinácii so Zelborafom **signifikantne predlžuje prežívanie pacientov bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní s liečbou placebom a Zelborafom (12,3 vs. 7,2 mesiaca, p-hodnota < 0,0001)** (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).
- Cotellic v kombinácii so Zelborafom **signifikantne predlžuje celkové prežívanie pacientov (OS) v porovnaní s liečbou placebom a Zelborafom (22,3 mes. vs 17,4 mes., p=0,005)** (SPC Cotellic, 2018).
- **Kombinácia Cotellic + Zelboraf je dobre tolerovaná a jej profil bezpečnosti je akceptovateľný a menežovateľný.** Pri dlhšom čase sledovania sa v porovnaní s monoterapiou Zelborafom neobjavili žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti (Ascierto PA., McArthur GA., 2016).

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

- Ascierto PA, McArthur GA. Lancet Oncol 2016; 17: 1248–60
- Avril MF, Aamdal S, J Clin Oncol 2004;22:1118-25
- Balch CM, Gershenwald JE. J Clin Oncol 2009; 27 (36): 6199-6206
- Bedikian AY, Millward M, J Clin Oncol 2006; 24:4738-45
- Dummer R, Ascierto PA. J Clin Oncol 2018; 36: (suppl; abstr 9504)
- Dummer R, Hauschild A. Ann Oncol 2015; 26 (Supplement 5): v126–v132
- Hauschild A, Grob JJ. Lancet 2012; 380: 358–65
- Chapman PB, Einhorn LH, J Clin Oncol 1999;17:2745-51
- Chapman PB, Hauschild A. N Engl J Med 2011; 64:2507-16
- Chapman PB, Robert C. Ann Oncol 2017; 28: 2581–2587
- Larkin J, Ascierto PA. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76
- Leiter U., Eigentler T. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120-40
- Long GV, Stroyakovskiy D. Lancet 2015; 386: 444–51
- Middleton MR, Grob JJ, J Clin Oncol 2000;18:158-66
- Modrá kniha České onkologické společnosti, 24. aktualizace, Masarykův onkologický ústav Brno, 2018
- Murárová Z., Borecká D. Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11: 342–347
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma, version 2.2018-January 19, 2018, dostupné na www.nccn.org
- Ondrušová, M., Pšenková, M., Suchanský, M. Vybrané epidemiologické aspekty malígneho melanómu kože. Bratislava, Pharm-In 2015. Vydané ako elektronická publikácia č. 1004201528, dostupné na: www.pharmin.sk, 41 s. ISBN 978-80-89815-02-9
- Parkin DM, Bray F. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108
- Salama AK, Flaherty KT. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4326–34
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Cotellic, marec 2018 dostupné na www.ema.europa.eu
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Zelboraf , máj 2018, dostupné na www.ema.europa.eu