



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

## **Finlee (mezylan dabrafenibu)**

**we wskazaniu:**

### **Glejak o niskim stopniu złośliwości**

**Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

**Nr: WS.425.25.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.5 Horizon scanning.....	16
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich .....	17
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	17
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	17
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>19</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	19
4.1.1. Opis metodyki .....	19
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	20
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	20
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>21</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	21
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	21
5.3 Opis badań .....	22

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	23
5.5	Ocena jakości badań.....	25
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration .....	25
5.5.2.	Opis komparatora.....	25
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	25
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	26
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	26
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	26
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	26
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>27</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	27
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	31
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	34
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>36</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	36
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	36
7.2.	Model farmakoekonomiczny .....	36
7.3.1.	Metodyka .....	36
7.3.2.	Założenia .....	37
7.3.3.	Dane wejściowe .....	37
7.3.4.	Wyniki .....	38
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	39
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	40
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	41
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>42</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	42
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	42
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	42
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	42
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	42
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	42
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>43</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	43
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	43
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	43
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>44</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>44</b>
11.1.	Fragmety EPAR .....	44
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	46

---

11.3. Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich .....	47
11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego– Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej .....	47
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	50
11.5. Strategie wyszukiwania .....	52
11.6. Diagram selekcji publikacji .....	53
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	53
11.8. Diagram selekcji analiz HTA .....	54

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ADR</b>	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>BOR</b>	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i> )
<b>CBR</b>	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>C+V</b>	schemat leczniczy: karboplatyna + winkrystyna
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
<b>D+T</b>	schemat leczniczy: dabrafenib + trametynib
<b>EANO-EURACAN-SNO</b>	(ang. <i>European Association of Neuro-Oncology - European Network for Rare Cancers – Society for Neuro-Oncology</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	(fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HGG</b>	glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> )
<b>HLH</b>	limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. <i>haemophagocytic lymphohistiocytosis</i> )
<b>IPD</b>	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LGG</b>	glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> )
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i> )
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>NCCN</b>	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PCV</b>	Schemat leczniczy: prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PRO</b>	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PROMIS Parent Proxy - Global Health 7+2</b>	kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Parent Proxy</i> )
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

---

<b>RANO</b>	(ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> )
<b>RMST</b>	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. <i>restricted mean survival time</i> )
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SAS</b>	zestaw danych do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i> )
<b>SCAR</b>	ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>TAU</b>	czas odcięcia (ang. <i>truncation time</i> )
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Finlee (mezylan dabrafenibu) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest wykorzystanie w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. Lek podaje się doustnie w formie zawiesiny.

Oceniana technologia jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF (kod ATC: L01EC02). Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach z mutacją BRAF V600.

Produkt leczniczy Finlee uzyskał status leku sierocego 09.09.2020 r.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji BRAF V600 są refundowane w ocenianym wskazaniu<sup>1</sup>.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejaki to zróżnicowana grupa pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia glejowego. Guzy te dzielą się na LGG – glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*) (stopień I i II wg WHO) i HGG – glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*) (stopień III i IV wg WHO). Glejaki pediatryczne o niskim stopniu złośliwości stanowią od 25 do 30% wszystkich dziecięcych guzów OUN<sup>2</sup>. Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 17% dziecięcych LGG. Ze względu na potencjalne ryzyko długoterminowych skutków neurokognitywnych radioterapii u pediatrycznych pacjentów z LGG, terapia pooperacyjna często obejmuje chemioterapię karboplatiną i winkrystyną, która jest stosowana w leczeniu systemowym pacjentów pediatrycznych z LGG. Pacjenci pediatryczni z LGG z mutacją BRAF V600 wydają się mieć gorsze rokowanie niż pacjenci bez tej mutacji.

Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne (siła zaleceń: nie wskazano) jako pierwszą linię leczenia zwłaszcza w przypadku LGG, gdzie w kolejnych etapach rekomendują radioterapię u dorosłych (gwiazdziaek włosatokomórkowy), w glejakach naciekających również radioterapię, a w przypadku wystąpienia czynników ryzyka progresji można rozważyć radiochemioterapię w oparciu o schemat PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna; siła zaleceń: nie wskazano) – wytyczne nie definiują, jakiej konkretnie grupy dotyczą (pediatrycznej czy dorosłych). Dokument Brain Tumour Group z 2022 r. mówi, że terapia celowana jest akceptowalna w kontekście badań klinicznych, a w przypadku LGG z mutacją BRAF V600E możliwe są korzyści z terapii celowanej (na podstawie opublikowanych danych). Rekomendacje EANO-EURACAN-SNO podają do rozważenia terapię celowaną inhibitorem BRAF, jeśli wykryto mutacje BRAF. U pacjentów z nawracającymi guzami, którzy nie kwalifikują się już do leczenia miejscowego, zalecają, iż chemioterapia może być uzasadniona, szczególnie u pacjentów z dobrym stanem sprawności [IV, C].

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są: winkrystyna oraz karboplatyna.

---

<sup>1</sup> Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

<sup>2</sup> Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

---

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E u dzieci oszacowana została na 9 (7 – 10) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 20,1 miesiąca (w wyniku rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS otrzymano wartość oczekiwaną PFS, wynoszącą 26,2 miesięcy). W związku z tym, że wartość oczekiwana, estymowana na podstawie wykresu Kaplana-Meiera, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, jest większa niż 24 miesiące, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych dwóch latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku populacja docelowa wyniesie ok. 18 (17-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 26 (19–29) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Finlee u pacjentów w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade glioma, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie CDRB436G2201 oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie przeprowadzone metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.

### 1.5 Ocena siły interwencji

#### Wnioski z oceny skuteczności

Przy medianie obserwacji wynoszącej (ang. median follow-up) 18,9 miesiąca (zakres: 7,9-35,4) w kohorcie LGG, dane dotyczące OS są niedojrzałe. W ramieniu D+T (dabrafenib + trematynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon.

Do oceny jakości życia uczestników wykorzystano kwestionariusz PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2. Wszyscy uczestnicy kohorty LGG, którym przypisano badane leczenie w drodze randomizacji (niezależnie od tego, czy leczenie zostało zastosowane), wzięli udział w tej analizie. Średnia wartość T-score w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Dodatkowo średnia wartość T-score w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 punkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że liczba pacjentów wypełniających oba kwestionariusze stopniowo malała wraz z kolejnymi tygodniami.

Mediana PFS według niezależnego przeglądu wyniosła 20,1 miesiąca (95% CI: 12,8, NE) w ramieniu D+T i 7,4 miesiąca (95% CI: 3,6, 11,8) w ramieniu C+V, z HR 0,31 (95% CI: 0,17, 0,55), co wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T u pacjentów z LGG, którzy wymagają pierwszej linii leczenia systemowego. Wysoka liczba pacjentów została oceniona. Głównym powodem ocenzurowania jest brak wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako progresja choroby.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie (ang. Independent Review) w kohorcie LGG zostały spełnione, ze statystycznie istotnym i klinicznie istotnym wzrostem ORR w badanym ramieniu interwencji (ORR 46,6%; 95% CI: 34,8, 58,6) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (ORR 10,8%; 95% CI: 3,0, 25,4), z ilorazem szans 7,19 (95% CI: 2,3, 22,4) i 1-stronną wartością  $p < 0,001$ . CR odnotowano u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora. Odsetek korzyści klinicznych wyniósł 86,3% w ramieniu D+T, w porównaniu z 45,9% w ramieniu C+V. Dodatkowo 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania. Pacjenci, którzy zostali poddani cross-over (leczeniu krzyżowemu) wykazali ORR na poziomie 33,3% (95% CI: 7,5; 70,1). Dane te jednak należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów.



---

Wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 12,0, NE) w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V mediana DOR nie była możliwa do oszacowania. Korzystając ze statystyk opisowych, wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR) mediana TTR w niezależnej ocenie wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 1,6-13,0) w ramieniu interwencji (D+T) w porównaniu do 3,8 miesiąca (zakres: 3,7-5,3) w ramieniu komparatora (C+V).

### **Wnioski z oceny bezpieczeństwa:**

Rozkład i proporcje AE i SAE są ogólnie spójne w ramieniu D+T kohorty LGG i kohorty HGG, a częstość występowania AE co najmniej stopnia 3. i SAE w odpowiednich ramionach badania jest niska. Profil AE i SAE jest zgodny z tym, który wcześniej zgłoszony był u dorosłych pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T (w tym gorączka, zaburzenia skórne i objawy żołądkowo-jelitowe). Zdarzenia niepożądane ogółem i te powyżej 3. stopnia występowały częściej w ramieniu C+V kohorty LGG. Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia w ramionach D+T jest wysoki, jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5% w odpowiednich ramionach D+T).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku Finlee bądź też substancji czynnej dabrafenibu wykazała komunikaty dotyczące ciężkich przypadków, jednak żaden nie dotyczył zgonu. Najczęstsze z nich dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów zatruc i powikłań proceduralnych.

## **1.6 Ocena ekonomiczna**

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii odstąpiono od analizy ekonomicznej.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,25** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,23** LY;
- w wariancie optymistycznym: **2,06** LY.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

### **Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Finlee.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Finlee (dabrafenib) odnaleziono informację o jednej trwającej analizie w Wielkiej Brytanii. Ponadto, francuski HAS wydał zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwraca uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków tj. niskie wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dane dotyczące całkowitego przeżycia.

## **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 18,9 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

---

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie nie było przeprowadzone w Polsce.

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (26) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego:

- Nie dotyczy – z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii odstąpiono od analizy ekonomicznej.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: karboplatyna i winkrystyna.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Niedojrzałe dane dotyczące OS. W ramieniu interwencji nie odnotowano żadnych zgonów.
  - Średnia wartość *T-score*, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Średnia wartość *T-score*, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 pkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu.
  - Wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy medianą PFS ramienia interwencji (20,1 miesiąca) i komparatora (7,4 miesiąca), na korzyść dabrafenibu i trematynibu. Należy jednak zwrócić uwagę, że wysoka liczba pacjentów została oceniona.
  - CR potwierdzono u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora.
  - ORR ramieniu interwencji wyniósł 46,6%, a w ramieniu komparatora 10,8%.
  - Mediana DOR wyniosła 20,3 miesiąca w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V mediana DOR nie była możliwa do oszacowania.
  - 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania.
- Bezpieczeństwo:
  - Zdarzenia niepożądane ogółem i te powyżej 3. stopnia występowały częściej w ramieniu C+V.
  - Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia w ramieniu D+T jest wysoki, jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).
  - Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie II fazy, ocena ogólnego ryzyka błędu systematycznego: posiada pewne zastrzeżenia wg narzędzia Cochrane RoB 2 (z uwagi na ryzyko błędu związanego z efektem przywiązania do interwencji oraz ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego).

- 
- Głównym ograniczeniem jest: przeprowadzenie badania metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 9 (7–10).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku: 18 (17-18) osobo-lat, w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 26 (19–29) osobo-lat.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Finlee 10 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej. Okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 6 mm w kolorze od białego do lekko żółtego, z wytłoczonym napisem „D” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. GTIN: brak																																							
<b>Substancja czynna</b>	Dabrafenib (mezylan dabrafenibu)																																							
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej. ICD-10: C71 ICD-11: 2A00.0 ORPHA: 251592																																							
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.																																							
<b>Dawkowanie</b>	Zalecaną dawkę produktu leczniczego Finlee stosowaną dwa razy na dobę ustala się na podstawie masy ciała. <b>Tabela 1. Schemat dawkowania w zależności od masy ciała</b> <table border="1" data-bbox="448 947 1445 1406"> <thead> <tr> <th>Masa ciała*</th> <th>Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana 2 razy na dobę</th> <th>Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 do 9 kg</td> <td>20 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>10 do 13 kg</td> <td>30 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>14 do 17 kg</td> <td>40 mg</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>18 do 21 kg</td> <td>50 mg</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>22 do 25 kg</td> <td>60 mg</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>26 do 29 kg</td> <td>70 mg</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>30 do 33 kg</td> <td>80 mg</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>34 do 37 kg</td> <td>90 mg</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>38 do 41 kg</td> <td>100 mg</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>42 do 45 kg</td> <td>110 mg</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>46 do 50 kg</td> <td>130 mg</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>≥51 kg</td> <td>150 mg</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W razie konieczności masę ciała zaokrąglić do najbliższej wartości w kg. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, punkty „Dawkowanie” i „Sposób podawania”, w których podano wskazówki dotyczące dawkowania trametynibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Finlee.</p>	Masa ciała*	Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana 2 razy na dobę	Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę	8 do 9 kg	20 mg	2	10 do 13 kg	30 mg	3	14 do 17 kg	40 mg	4	18 do 21 kg	50 mg	5	22 do 25 kg	60 mg	6	26 do 29 kg	70 mg	7	30 do 33 kg	80 mg	8	34 do 37 kg	90 mg	9	38 do 41 kg	100 mg	10	42 do 45 kg	110 mg	11	46 do 50 kg	130 mg	13	≥51 kg	150 mg	15
Masa ciała*	Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana 2 razy na dobę	Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę																																						
8 do 9 kg	20 mg	2																																						
10 do 13 kg	30 mg	3																																						
14 do 17 kg	40 mg	4																																						
18 do 21 kg	50 mg	5																																						
22 do 25 kg	60 mg	6																																						
26 do 29 kg	70 mg	7																																						
30 do 33 kg	80 mg	8																																						
34 do 37 kg	90 mg	9																																						
38 do 41 kg	100 mg	10																																						
42 do 45 kg	110 mg	11																																						
46 do 50 kg	130 mg	13																																						
≥51 kg	150 mg	15																																						
<b>Droga podania</b>	doustnie																																							
<b>Mechanizm działania</b>	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, którą stwierdzono u 19% dzieci i młodzieży z glejakiem o niskim stopniu złośliwości i u około 5% dzieci i młodzieży z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. <i>extracellular signal-related kinase</i> , ERK). W przypadku ludzkich nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy BRAF, które aktywują białka MEK. Trametynib hamuje aktywację białek MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku.																																							
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej B-Raf (BRAF), kod ATC: L01EC02																																							
<b>Status leku sierocego</b>	<b>09.09.2020</b>																																							

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Należy przedłożyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• Za każdym razem, gdy system zarządzania ryzykiem jest modyfikowany, zwłaszcza w wyniku otrzymania nowych informacji, które mogą prowadzić do znaczącej zmiany profilu korzyści/ryzyka lub w wyniku osiągnięcia ważnego kamienia milowego (w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka).</li> </ul>
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.11.2023; EU/1/23/1767/001; EU/1/23/1767/002.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Źródło: ChPL Finlee [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 03.01.2024] oraz EPAR Finlee [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.01.2024].

Mechanizm działania leku Finlee nie jest odmienny od mechanizmów działania produktów dostępnych. Obecnie dostępny również na rynku europejskim i wykorzystywany w ocenianym wskazaniu na rynku amerykańskim jest lek Tafinlar. Produkt Tafinlar złożony jest z tych samych substancji czynnych, w związku z tym wykorzystuje ten sam mechanizm działania co lek Finlee.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna (E460), krospowidon (E 1202), hypromeloza (E464), acesulfam potasowy (E 950), stearynian magnezu (E 470b), sztuczny aromat jagodowy (maltodekstryna, glikol propylenowy, sztuczne substancje smakowe, cytrynian trietylowy, alkohol benzylowy), krzemionka koloidalna bezwodna (E 551);
- Nie należy stosować dabrafenibu u pacjentów z glejakiem z genem BRAF typu dzikiego;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów;
- Nie należy podawać dabrafenibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Badanie w kierunku mutacji BRAF V600E;
- Badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem;
- Badania przesiewowe pacjentów w kierunku ukrytych współistniejących nowotworów złośliwych;
- Pełna morfologia krwi;
- Oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu;
- Oznaczenie czynności wątroby;
- Zmierzenie ciśnienia krwi;
- Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń dotyczących skóry: zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi;
- Przed rozpoczęciem leczenia kobietom w wieku rozrodczym należy zapewnić odpowiednie poradnictwo w zakresie skutecznych metod antykoncepcji.

### 2.2.1.2 Monitorowanie

- Badania skóry co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Kontrolę pacjenta należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego;
- Obserwacja w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego;
- Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka);
- Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego;
- Rutynowa kontrola stężenia kreatyniny w osoczu;
- Kontrola czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować kontrolę czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych;
- Należy monitorować ciśnienie krwi i ewentualnie wyrównać je stosując standardową terapię;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR);
- Monitorowanie pacjentów pod kątem rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem zapalenia trzustki (oznaczenie amylazy i lipazy w surowicy);
- Monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH);
- Pacjentów w wieku poniżej 3 lat należy kontrolować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

*Uwagi Analityków:*

Zgodnie z ChPL, produktu leczniczego Finlee nie można zastępować innymi postaciami dabrafenibu, ponieważ nie wykazano ich biorównoważności.

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Finlee (mezylan dabrafenibu) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest wykorzystanie w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. Lek podaje się doustnie w formie zawiesiny.

Oceniana technologia jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF (kod ATC: L01EC02). Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach z mutacją BRAF V600.

Produkt leczniczy Finlee uzyskał status leku sierociego 09.09.2020 r.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji BRAF V600 są refundowane w ocenianym wskazaniu<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.



### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>4</sup>

**ICD-10:** C71 *Malignant neoplasm of brain* (Nowotwór złośliwy mózgu)

**ICD-11:** 2A00.0 *Gliomas of brain* (Glejaki mózgu): XH12D2 *Pilocytic astrocytoma* (Gwiaździak pilocytarny), XH99U2 *Pleomorphic xanthoastrocytoma* (Żółtakogwiaździak pleomorficzny, PXA), XH6UY7 *Diffuse astrocytoma, low grade* (Gwiaździak rozlany o niskim stopniu złośliwości), XH1S63 *Astrocytoma, low grade* (Gwiaździak o niskim stopniu złośliwości)

**ORPHA:** 251592 Glejak o niskim stopniu złośliwości

Glejaki to zróżnicowana grupa pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia glejowego. Guzy te dzielą się na LGG – glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*) (stopień I i II wg WHO) i HGG – glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*) (stopień III i IV wg WHO).

Glejaki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat. LGG są rzadkimi typami nowotworów dziecięcych z częstością występowania wynoszącą 1,71 przypadków na 100 000. HGG są jeszcze rzadszymi nowotworami w populacji pediatrycznej, z częstością występowania wynoszącą 1,11 przypadków na 100 000. Rocznie w Europie diagnozuje się około 350-400 nowych przypadków HGG u dzieci.

Glejaki pediatryczne o niskim stopniu złośliwości stanowią od 25 do 30% wszystkich dziecięcych guzów OUN<sup>5</sup>. LGG reprezentuje zróżnicowaną grupę histologicznie różnych typów nowotworów, które historycznie odróżniają się od HGG niższymi wskaźnikami mitotycznymi. Jest to heterogeniczna grupa guzów o różnych lokalizacjach, podtypach histologicznych, wieku w momencie prezentacji i zachowaniu klinicznym. Gwiaździak pilocytarny jest najczęstszym podtypem histologicznym LGG. Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 17% dziecięcych LGG.

Pacjenci z LGG mają zazwyczaj dłuższą historię naturalną. Od momentu rozpoznania, 10-letnie OS dla niewyselekcjonowanych molekularnie pacjentów pediatrycznych z LGG wynosi 85-96%. W przypadku pediatrycznych pacjentów z LGG, u których występuje mutacja BRAF V600E, dane retrospektywne według EPAR Finlee sugerują, że chemioterapia powoduje niekorzystne wyniki PFS i OS (5-letni PFS równy 30,4% (95% CI: 13,3%; 47,5%)<sup>6</sup>). Ponadto pacjenci z LGG, u których doszło do progresji do wtórnego HGG, częściej mają mutację BRAF V600 w LGG przy początkowej diagnozie.

Celem leczenia pacjentów z LGG jest wydłużenie OS i PFS, przy jednoczesnym zminimalizowaniu chorobowości związanej z leczeniem. Chirurgiczne usunięcie guza, gdy jest to możliwe, jest często leczeniem z wyboru. Zakres resekcji jest czynnikiem prognostycznym dla PFS. U większości pacjentów dojdzie w końcu do progresji choroby i będą oni wymagać leczenia pooperacyjnego.

Ze względu na potencjalne ryzyko długoterminowych skutków neurokognitywnych radioterapii u pediatrycznych pacjentów z LGG, terapia pooperacyjna często obejmuje chemioterapię karboplatyną i winkrystyną, która jest stosowana w leczeniu systemowym pacjentów pediatrycznych z LGG. Pacjenci pediatryczni z LGG z mutacją BRAF V600 wydają się mieć gorsze rokowanie niż pacjenci bez tej mutacji.

<sup>4</sup> EPAR Finlee [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 04.01.2024]

<sup>5</sup> Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

<sup>6</sup> Lassaletta 2017

---

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Przeprowadzono również przeszukiwanie wolnotekstowe z użyciem haseł: „*pediatric gliomas guidelines/recommendations*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczeniu dzieci i młodzieży (dzieci powyżej 1 roku) z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako pierwszą linię leczenia zwłaszcza w przypadku LGG, gdzie w kolejnych etapach rekomendują radioterapię u dorosłych (gwiazdździak włoswatókomórkowy), w glejakach naciekających również radioterapię, a w przypadku wystąpienia czynników ryzyka progresji można rozważyć radiochemioterapię w oparciu o schemat PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) – wytyczne nie definiują, jakiej konkretnie grupy dotyczą (pediatrycznej czy dorosłych).

Dokument Brain Tumour Group z 2022 r. mówi, że terapia celowana jest akceptowalna w kontekście badań klinicznych, a w przypadku LGG z mutacją BRAF V600E możliwe są korzyści z terapii celowanej (na podstawie opublikowanych danych). W przypadku pediatrycznych glejaków o niskim stopniu złośliwości jako pierwszą linię leczenia Brain Tumour Group wskazuje karboplatynę + winkrystynę (która jest również standardem leczenia dla Children Oncology Group), jak również monoterapię winblastyną, będącą standardem leczenia dla kanadyjskiej grupy Canadian Group.

Rekomendacje EANO-EURACAN-SNO podają do rozważenia terapię celowaną inhibitorem BRAF (III, C), jeśli wykryto mutację BRAF. U pacjentów z nawracającymi guzami, którzy nie kwalifikują się już do leczenia miejscowego, zalecają, iż chemioterapia może być uzasadniona, szczególnie u pacjentów z dobrym stanem sprawności [IV, C]. Spośród różnych protokołów chemioterapii wymieniają m.in. połączenie karboplatyny i winkrystyny, winblastyny oraz schemat tioguanina/prokarbazyna/CCNU/winkrystyna (TPCV) jako najbardziej powszechne opcje, choć nie podają siły tych zaleceń.

Wytyczne NCCN jako jedyne zawierały w swoich rekomendacjach ocenianą technologię, jednak dotyczyła ona populacji dzieci z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, więc nie zawarto ich w tym opracowaniu.



---

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Finlee i substancja czynna mezylan dabrafenibu nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: karboplatyna + winkrystyna;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - karboplatyna + winkrystyna;
  - winblastyna;
  - lomustyna;
  - karmustyna;
  - prokarbazyna + lomustyna + winkrystyna;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>7</sup> we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii:
  - karboplatyna;
  - winkrystyna.

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 18.01.2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*malignant glioma*”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „*raf kinase*”, oraz linii leczenia  $\geq 1$ . Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania

---

<sup>7</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 12.01.2024].

zostały zawieszono lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 1 produkt leczniczy. Informacje dotyczące leków, we wskazaniu: Rak mózgu (glejak złośliwy; AA i glejak wielopostaciowy), o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >90%), zawarte w bazie Biomedtracker, zostały zawarte w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: Rak mózgu (glejak złośliwy; AA i glejak wielopostaciowy)**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
DAY101	toworafenib	Day One Biopharmaceuticals, LLC (DAWN)	Raf kinase	Mała cząsteczka	II	94%	91%	30.04.2024	doustnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMIIT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [18.01.2024].

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 produktów leczniczych, z czego nad dwoma lekami badania zostały zawieszono. Dodatkowo jeden produkt leczniczy (Tafinlar/Finlee) został zatwierdzony, a badania nad 1 (ABM-1310) są w fazie przedklinicznej, więc również wykluczono go z powyższego zestawienia.

### 3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź od Konsultanta Krajowego. W załączniku znajduje się szczegółowy opis opinii, poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie.

Podsumowanie

Według Konsultanta liczba chorych oraz nowych zachorowań w Polsce w ciągu roku to pojedynczy pacjenci, którzy stosowaliby w 100% ocenianą technologią, gdyby została ona objęta refundacją. Alternatywną terapią jest wg konsultanta karboplatyna + winkrystyna stosowana u większości pacjentów (technologia najskuteczniejsza) lub winblastyna u pojedynczych pacjentów (jako technologia najtańsza, lek nie jest refundowany). W kwestii drogi podania i częstości zastosowania ocenianej interwencji określono, że nie powinna mieć ona wpływu na podjęcie decyzji o wyborze danej interwencji, jednocześnie podano, że pacjenci preferują lek podawany rzadziej i doustnie (jeśli to możliwe).

W zakresie efektów zdrowotnych, jakie powinny być monitorowane w polskim systemie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście ocenianej terapii wskazano: przeżycie całkowite, wyleczenie bez nawrotów choroby oraz wyleczenie bez powikłań odległych. Konsultant wskazał jako minimalny czas obserwacji leczenia guzów mózgu na 2 lata, dla określenia wyleczenia z choroby nowotworowej okres obserwacji powinien obejmować 5 lat a w kierunku obserwacji powikłań odległych nawet do końca życia pacjenta.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Przy medianie obserwacji wynoszącej (ang. *median follow-up*) 18,9 miesiąca (zakres: 7,9-35,4), w kohorcie LGG, dane dotyczące OS są niedojrzałe. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejaki to zróżnicowana grupa pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia glejowego. Guzy te dzielą się na LGG – glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*) (stopień I i II wg WHO) i HGG – glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*) (stopień III i IV wg WHO). Glejaki pediatryczne o niskim stopniu złośliwości stanowią od 25 do 30% wszystkich dziecięcych guzów OUN<sup>8</sup>. Mutacje

<sup>8</sup> Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

---

BRAF V600E zidentyfikowano w 17% dziecięcych LGG. Ze względu na potencjalne ryzyko długoterminowych skutków neurokognitywnych radioterapii u pediatrycznych pacjentów z LGG, terapia pooperacyjna często obejmuje chemioterapię karboplatiną i winkrystyną, która jest stosowana w leczeniu systemowym pacjentów pediatrycznych z LGG. Pacjenci pediatryczni z LGG z mutacją BRAF V600E wydają się mieć gorsze rokowanie niż pacjenci bez tej mutacji.

Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako pierwszą linię leczenia zwłaszcza w przypadku LGG, gdzie w kolejnych etapach rekomendują radioterapię u dorosłych (gwiaździak włoswatókomórkowy), w glejakach naciekających również radioterapię, a w przypadku wystąpienia czynników ryzyka progresji można rozważyć radiochemioterapię w oparciu o schemat PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) – wytyczne nie definiują, jakiej konkretnie grupy dotyczą (pediatrycznej czy dorosłych). Dokument Brain Tumour Group z 2022 r. mówi, że terapia celowana jest akceptowalna w kontekście badań klinicznych, a w przypadku LGG z mutacją BRAF V600E możliwe są korzyści z terapii celowanej (na podstawie opublikowanych danych). Rekomendacje EANO-EURACAN-SNO podają do rozważenia terapię celowaną inhibitorem BRAF [III, C], jeśli wykryto mutację BRAF. U pacjentów z nawracającymi guzami, którzy nie kwalifikują się już do leczenia miejscowego, zalecają, iż chemioterapia może być uzasadniona, szczególnie u pacjentów z dobrym stanem sprawności [IV, C].

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są: winkrystyna oraz karboplatyna. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieuwjętych w wytycznych.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór mózgu, nowotwór układu nerwowego z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035, 2040 r. z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwory mózgu (ICD-10: C71) w latach 2015-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 0-19 lat.

Dodatkowo przyjęto również (za P. Hauser<sup>9</sup>), że odsetek glejaków o niskim stopniu złośliwości stanowi od 25% do 30% wszystkich dziecięcych guzów OUN oraz że mutacje BRAF V600E identyfikuje się w 17% dziecięcych LGG.

**Tabela 3. Zachorowania na nowotwór mózgu w latach 2015-2020**

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	130	140	140	148	152	132

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 09.01.2024].

**Tabela 4. Prognozowana zapadalność na nowotwór mózgu, nowotwór układu nerwowego w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040**

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	210	208	196	183	171

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 09.01.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 4. stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R<sup>2</sup>) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwór mózgu, na lata 2024-2027 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

**Tabela 5. Liczba nowych zachorowań na nowotwór mózgu wg KRN i nowotwór mózgu/ nowotwór układu nerwowego wg Globocan**

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	150	152	153	155
Globocan	209	208	206	204

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na dziecięce glejaki o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E na podstawie KRN i Globocan**

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	7	7	7	7
Globocan	10	10	10	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>9</sup> Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

---

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 9 (7–10); zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 9 (7–10; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 26 (19–29; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 18 (17–18; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku: 26 (19–29; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E u dzieci oszacowana została na 9 (7 – 10) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 20,1 miesiąca (w wyniku rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS otrzymano wartość oczekiwaną PFS, wynoszącą 26,2 miesiący). W związku z tym, że wartość oczekiwana, estymowana na podstawie wykresu Kaplana-Meiera, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, jest większa niż 24 miesiące, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych dwóch latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku populacja docelowa wyniesie ok. 18 (17-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 26 (19–29) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji Finlee przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych, w których interwencją stanowiła skojarzona terapia dabrafenibu z trametynibem. Wyszukiwanie ograniczono jednak do populacji wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Finlee – leczenie dzieci i młodzieży z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E. Z wyszukiwania wyłączono 5 odnalezionych badań, które odnosiły się do dorosłej populacji pacjentów. Badanie NCT02684058 stanowi badanie rejestracyjne (CDRB436G2201) dla leku Finlee i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. 2 badania wciąż trwają, a 2 zostały zakończone (na stronie ClinicalTrials nie opublikowano wyników tych badań, a jedynie zamieszczono artykuły z PubMed, których lista jest tworzona automatycznie).

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących dabrafenibu we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dzieci i młodzież w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>



## 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu zidentyfikowano jeden artykuł, jednak nie odnaleziono jego pełnego tekstu, a jedynie odnośnik do platformy rejestru badań klinicznych. Z uwagi na to nie włączono do przeglądu systematycznego żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Finlee.

**Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>CDRB436G2201</b> (NCT02684058)</p> <p><b>Typ badania:</b> interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Novartis Europharm Limited</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane;</li> <li>• dwuramienne;</li> <li>• otwartej próby;</li> <li>• fazy II;</li> <li>• typu <i>cross-over</i>;</li> <li>• wielośrodkowe;</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> <i>Superiority</i>.</p> <p><b>Mediana czasu obserwacji:</b> 18,9 miesiąca</p>	<p>Dzieci i młodzież z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i>, LGG) z dodatnim wynikiem mutacji BRAF V600, którzy wymagają terapii systemowej pierwszego rzutu.</p> <p><b>Kohorta D + T:</b> pacjenci przyjmujący dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana wieku pacjentów: 10 lat;</li> <li>• Płeć: 60,3% kobiet; 39,7% mężczyzn</li> <li>• Rasa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Biała: 75,3%;</li> <li>○ Azjatycka: 6,8%;</li> <li>○ Czarna/Afroamerykańska: 2,7%;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kohorta C + V:</b> pacjenci przyjmujący karboplatynę oraz winkrystynę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana wieku pacjentów: 8 lat;</li> <li>• Płeć: 59,5% kobiet; 40,5% mężczyzn</li> <li>• Rasa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Biała: 67,6%;</li> <li>○ Azjatycka: 8,1%;</li> <li>○ Czarna/Afroamerykańska: 8,1%;</li> </ul> </li> </ul> <p>Liczba pacjentów: Łącznie: 110 Kohorta D + T: 73 Kohorta C + V: 37</p>	<p>Interwencja: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem Komparator: karboplatyna + winkrystyna</p> <p><b>Kohorta D + T:</b> Dabrafenib (D) podawano doustnie, dwa razy na dobę, w dawce zależnej od wieku i masy ciała. Dawka dla dabrafenibu wynosiła 5,25 mg/kg/doba (&lt;12 lat) i 4,5 mg/kg/doba (≥12 lat) podzielone na dwie równe dawki. Trametynib (T) podawano doustnie, raz na dobę, w dawce zależnej od wieku i masy ciała. D + T podawano w sposób ciągły do czasu progresji, niedopuszczalnej toksyczności lub utraty korzyści klinicznych określonych przez badacza. Dawki stosowane w przypadku trametynibu wynosiły 0,032 mg/kg/doba (&lt;6 lat) i 0,025 mg/kg/doba (≥6 lat).</p> <p><b>Kohorta C + V:</b> Karboplatynę podawano co tydzień w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w tygodniach od 1 do 4 oraz od 7 do 10. Winkrystynę podawano w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> lub 0,05 mg/m<sup>2</sup> jeśli &lt;12 kg, co tydzień przez 10 tygodni. Następnie przez 8 kolejnych cykli podawano chemioterapię podtrzymującą. Każdy cykl podtrzymujący trwał 6 tygodni i składał się z 4 cotygodniowych dawek karboplatyny i trzech cotygodniowych dawek winkrystyny, podawanej jednocześnie z pierwszymi 3 tygodniami karboplatyny.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS – całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>• PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.01.2024], [Study Results | Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors | ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) [dostęp: 10.01.2024]

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 9. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Finlee

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku $\geq 12$ miesięcy i $< 18$ lat.	<b>4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o niskim stopniu złośliwości:</b> „Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych ...”.
Pacjenci w wieku poniżej 6 lat musieli ważyć co najmniej 7 kg. Pacjenci w wieku $\geq 6$ lat musieli ważyć co najmniej 10 kg w momencie rejestracji.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg.
Potwierdzony glejak o niskim stopniu złośliwości, zgodnie z klasyfikacją histologiczną WHO	<b>4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o niskim stopniu złośliwości:</b> „...z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej”.
Pacjenci z postępującą chorobą po leczeniu chirurgicznym lub pacjenci z nieoperacyjnym guzem, z koniecznością rozpoczęcia leczenia ogólnoustrojowego ze względu na ryzyko upośledzenia neurologicznego.	<b>5.1 Właściwości farmakodynamiczne; Dzieci i młodzież</b> Pacjenci z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (stopnia 1. i 2. według WHO 2016) wymagający pierwszej terapii systemowej zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem lub do grupy leczonej karboplatiną w skojarzeniu z winkrystyną
Potwierdzona mutacja BRAF V600 z użyciem zwalidowanej metody diagnostycznej.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania:</b> Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Finlee, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600E ocenioną za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD) z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki in vitro ze znakiem CE nie jest dostępny, potwierdzenie mutacji genu BRAF V600E należy ocenić za pomocą alternatywnego, zwalidowanego testu.
W przypadku otrzymywania glikokortykosteroidów, pacjent powinien przyjmować dawkę stałą lub odstawić ich przyjmowanie co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem planowanego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Jakakolwiek ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub szczeniowa) lub przyjmowanie badanych substancji przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze leczenie dabrafenibem, trametynibem, inhibitorem RAF lub inhibitorami MEK/ERK	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze</b> Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów
Radioterapia zmian glejaka OUN w dowolnym momencie przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL
Historia występowania reakcji alergicznych lub przeciwskażeń do stosowania karboplatyny lub winkrystyny.	Brak odniesienia w ChPL
Przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Brak odniesienia w ChPL



Badanie rejestracyjne	ChPL
Choroby serca	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> „Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów”.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.01.2024], [Study Results | Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors | ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02107759) [dostęp: 10.01.2024], ChPL Finlee [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 10.01.2024].

#### Podsumowanie/wnioski:

Do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Finlee konieczne jest potwierdzenie diagnozy glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600. Zarówno EPAR Finlee, jak i ChPL Finlee zawierają informację o tym kryterium. Oba dokumenty zawarły informację o tym, że pacjenci włączani do badania wymagają pierwszej terapii systemowej ze względu na nieoperacyjnego guza lub są po leczeniu chirurgicznym. Charakterystyka Produktu Leczniczego Finlee nie zawiera większości kryteriów wykluczenia z badania, które zostały zawarte w EPAR Finlee.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 dla badań RCT.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201.

**Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>pewne zastrzeżenia</b>

Wnioski:

Badanie CDRB436G2201 oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 2 z nich przypisano pewne zastrzeżenia w zakresie błędu systematycznego – w zakresie ryzyka błędu związanego z efektem przywiązania do interwencji oraz ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego, a w 3 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na posiadające **pewne zastrzeżenia**.

### 5.5.2. Opis komparatora

W głównym badaniu rejestracyjnym CDRB436G2201 zastosowano komparator w postaci dwulekowego schematu chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny i winkrystyny.

Komparator jest refundowany w Polsce we wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71).

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie CDRB436G2201:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
  - Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia:
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali *PROMIS Parent Proxy - Global Health 7+2*.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR), potwierdzony w niezależnej ocenie (ang. *blinded independent review*) wg kryteriów RANO – pierwszorzędowy punkt końcowy.
  - ORR wg oceny badacza zgodnie z kryteriami RANO.
  - Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany przez centralnego niezależnego recenzenta i badacza zgodnie z kryteriami RANO.
  - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wg oceny badacza i centralnego niezależnego recenzenta (ang. *central independent reviewer*) zgodnie z kryteriami RANO.

- 
- Czas do odpowiedzi (TTR), obliczany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi CR lub PR, oceniany oddzielnie przez badacza i niezależnego centralnego recenzenta według kryteriów RANO.
  - Odsetek korzyści klinicznych (CBR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR, lub ogólną odpowiedzią na leczenie w postaci choroby stabilnej (SD), która utrzymuje się przez minimalny czas co najmniej 24 tygodni, zgodnie z oceną badacza i centralnego niezależnego recenzenta wg kryteriów RANO.
  - Bezpieczeństwa:
    - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych, zmiany wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG i ECHO.

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Nie podjęto próby rozdzielenia efektów inhibicji MEK i BRAF.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Finlee u pacjentów w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, oceniano w wieloośrodkowym badaniu II fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie CDRB436G2201 oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie przeprowadzone metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Dane z zakresu skuteczności pochodzą z głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oraz dwóch badań pomocniczych.

#### Główne badanie rejestracyjne CDRB436G2201

##### Przeżycie całkowite (OS)

Przy medianie obserwacji wynoszącej (ang. *median follow-up*) 18,9 miesiąca (zakres: 7,9-35,4) w kohorcie LGG, dane dotyczące OS są niedojrzałe. W ramieniu D+T (dabrafenib + trematynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon.

##### Jakość życia<sup>10</sup>

Dane dotyczące jakości życia pozyskano z protokołu badania rejestracyjnego oraz portalu ClinicalTrials.

- Kwestionariusz *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2 – Pain Score*

Do oceny jakości życia uczestników wykorzystano kwestionariusz *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2*. Kwestionariusz zawierał 1 pozycję mierzącą ból uczestników. Pozycja dotycząca bólu wykorzystywała 5-stopniową skalę Likerta z 1 = nigdy i 5 = prawie zawsze, wyższe wyniki wskazywały na pogarszający się ból. Wyniki surowe zostały następnie przekształcone w *T-score*. Wyższe wyniki T wskazywały na silniejsze odczuwanie bólu.

Uczestnicy, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby, weszli w fazę obserwacji skuteczności po leczeniu, w której kwestionariusz *PROMIS Parent Proxy Global 7+2 Health* był wykonywany co 16 tygodni do czasu progresji choroby, wycofania zgody przez pacjenta lub rodzica/opiekuna prawnego lub utraty możliwości obserwacji.

Wszyscy uczestnicy kohorty LGG, którym przypisano badane leczenie w drodze randomizacji (niezależnie od tego, czy leczenie zostało zastosowane), wzięli udział w tej analizie.

Liczba analizowanych pacjentów wskazywała liczbę uczestników z dostępnymi danymi dla tej miary wyniku w określonych punktach czasowych.

Szczegóły analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki kwestionariusza *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2 – pain (ból)***

	Kohorta D + T		Kohorta C+V	
	Liczba pacjentów	Średnia (SD*)	Liczba pacjentów	Średnia (SD*)
Wartość wyjściowa	61	52,14 (7,658)	23	52,64 (7,054)
Tydzień 5, dzień 1	51	50,11 (7,275)	18	50,97 (6,263)
Tydzień 8, dzień 1	54	49,93 (7,727)	18	51,00 (6,037)
Tydzień 16, dzień 1	48	49,72 (7,300)	10	51,75 (6,330)
Tydzień 24, dzień 1	46	50,65 (7,450)	10	51,81 (7,937)
Tydzień 32, dzień 1	47	48,77 (6,647)	11	49,59 (6,387)
Tydzień 40, dzień 1	40	49,87 (6,389)	7	52,52 (7,402)
Tydzień 48, dzień 1	43	49,89 (6,581)	10	51,20 (5,903)
Tydzień 56, dzień 1	46	48,14 (6,496)	7	53,99 (5,466)
Tydzień 72, dzień 1	40	49,46 (6,498)	0	-
Tydzień 88, dzień 1	38	47,82 (6,083)	0	-
Tydzień 104, dzień 1	39	48,74 (6,605)	0	-
Tydzień 120, dzień 1	33	48,56 (7,583)	0	-
Tydzień 130, dzień 1	24	46,16 (5,305)	0	-

<sup>10</sup> Portal ClinicalTrials, NCT 02684058

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684058?term=CDRB436G2201&draw=2&rank=1&view=results> [dostęp: 15.01.2024].

Tydzień 152, dzień 1	17	47,42 (6,765)	0	-
Tydzień 168, dzień 1	13	48,61 (6,298)	0	-
Zakończenie leczenia	50	51,46 (6,830)	14	52,87 (6,113)

\* SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie portalu ClinicalTrials <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684058?term=CDRB436G2201&draw=2&rank=1&view=results> [dostęp: 15.01.2024].

- Kwestionariusz *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2 Scores - Global Health Score*

Do oceny jakości życia uczestników wykorzystano kwestionariusz PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2. Kwestionariusz zawierał 7 pozycji mierzących ogólny stan zdrowia pacjenta. W 4 pozycjach zastosowano 5-stopniową skalę Likerta z 1=słaby i 5=doskonały; w 1 pozycji zastosowano 5-stopniową skalę Likerta z 1=nigdy i 5=zawsze; a w 2 pozycjach zastosowano 5-stopniową skalę Likerta z 1=nigdy i 5=prawie zawsze. Całkowity surowy wynik globalnego stanu zdrowia, w zakresie od 7 do 35, został obliczony poprzez zsumowanie wartości pozycji, przy czym wyższe wyniki wskazywały na lepsze ogólne samopoczucie. Wyniki surowe zostały następnie przekształcone w *T-score*. Wyższe wyniki *T* odzwierciedlały lepszy ogólny stan zdrowia.

Uczestnicy, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby, weszli w fazę obserwacji skuteczności po leczeniu, w której kwestionariusz był przeprowadzany co 16 tygodni aż do progresji choroby, wycofania zgody przez pacjenta lub rodzica/opiekuna prawnego lub utraty obserwacji.

Szczegóły analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki kwestionariusza *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2* (ogólne zdrowie)**

	Kohorta D + T		Kohorta C+V	
	Liczba pacjentów	Średnia (SD*)	Liczba pacjentów	Średnia (SD*)
Wartość wyjściowa	61	42,67 (10,068)	23	42 (10,502)
Tydzień 5, dzień 1	50	42,14 (9,439)	18	38,06 (10,109)
Tydzień 8, dzień 1	53	43,83 (9,461)	18	38,36 (7,759)
Tydzień 16, dzień 1	48	44,68 (9,159)	10	41,11 (10,798)
Tydzień 24, dzień 1	46	45,27 (9,168)	10	36,57 (6,241)
Tydzień 32, dzień 1	47	45,46 (8,887)	11	40,96 (7,159)
Tydzień 40, dzień 1	40	45,37 (9,687)	7	38,84 (4,960)
Tydzień 48, dzień 1	43	44,83 (9,421)	10	41,56 (6,953)
Tydzień 56, dzień 1	46	44,54 (8,876)	7	38,66 (6,651)
Tydzień 72, dzień 1	40	44,21 (8,967)	0	-
Tydzień 88, dzień 1	38	44,91 (8,847)	0	-
Tydzień 104, dzień 1	39	45,60 (8,231)	0	-
Tydzień 120, dzień 1	33	44,41 (7,317)	0	-
Tydzień 130, dzień 1	24	44,45 (8,074)	0	-
Tydzień 152, dzień 1	17	47,88 (10,534)	0	-
Tydzień 168, dzień 1	13	46,48 (9,888)	0	-
Zakończenie leczenia	50	44,98 (10,274)	14	39,69 (10,536)

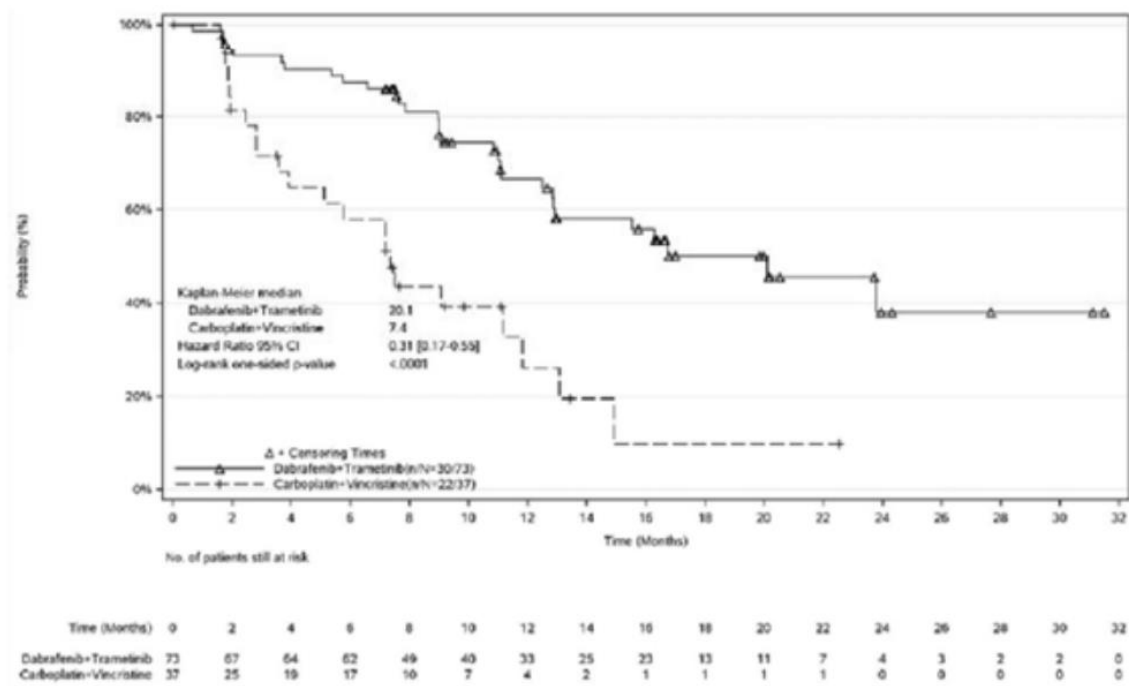
\* SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie portalu ClinicalTrials <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684058?term=CDRB436G2201&draw=2&rank=1&view=results> [dostęp: 15.01.2024].

Średnia wartość *T-score* w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Dodatkowo średnia wartość *T-score* w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 punkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że liczba pacjentów wypełniających oba kwestionariusze stopniowo malała wraz z kolejnymi tygodniami. Na początku w ramieniu interwencji kwestionariusze wypełniło 61 uczestników, a w 168 tygodniu oba kwestionariusze wypełniło zaledwie 13 pacjentów.

## Przeżycie wolne od progresji, PFS

Mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 20,1 miesiąca (95% CI: 12,8, NE) w ramieniu D+T i 7,4 miesiąca (95% CI: 3,6, 11,8) w ramieniu C+V, z HR 0,31 (95% CI: 0,17, 0,55), co wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T u pacjentów z LGG, którzy wymagają pierwszej linii leczenia systemowego.



**Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera PFS na podstawie niezależnej oceny wg kryteriów RANO, populacja FAS-L (wszyscy pacjenci), dla daty odcięcia danych 23.08.2021 r.**

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie EPAR Finlee, s. 87 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 15.01.2024].

Wysoka liczba pacjentów została ocenzurowana. Głównym powodem ocenzurowania jest brak wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako progresja choroby.

**Tabela 13. Przyczyny cenzurowania pacjentów w analizie PFS wg niezależnej oceny, dla daty odcięcia danych 23.08.2021 r.**

Powód ocenzurowania	Dabrafenib + Trametinib (N=73); n (%)	Karboplatyna + Winkrystyna (N=37); n (%)
<b>Liczba ocenzurowanych pacjentów</b>	43 (58,9)	15 (40,5)
Powód ocenzurowania		
• Pacjent bez zdarzenia;	• 40 (54,8)	• 8 (21,6)
• Rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej;	• 1 (1,4)	• 2 (5,4)
• Zdarzenie wystąpiło po $\geq 2$ brakujących ocenach guza	• 1 (1,4)	• 0
• Brak odpowiedniej oceny guza;	• 1 (1,4)	• 2 (5,4)
• Wycofanie zgody.	• 0	• 3 (8,1)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee, s. 87 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 15.01.2024].

PFS określony przez badacza był również korzystniejszy dla ramienia D+T w porównaniu z ramieniem chemioterapii C+V, HR 0,37 (95% CI: 0,14, 0,93). Zgodnie z oceną ORR, było mniej zdarzeń PFS (zdefiniowanych jako progresja choroby, zgon lub rozpoczęcie nowej terapii) zidentyfikowanych w ocenie badacza niż w niezależnej ocenie. Dodatkowo wyniki wstępnie zaplanowanych analiz pomocniczych PFS były zgodne z wynikami PFS według niezależnej oceny.



### Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR – według niezależnej oceny

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR według niezależnej oceny (ang. *Independent Review*) w kohorcie LGG zostały spełnione, ze statystycznie istotnym i klinicznie istotnym wzrostem ORR w badanym ramieniu interwencji (ORR 46,6%; 95% CI: 34,8, 58,6) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (ORR 10,8%; 95% CI: 3,0, 25,4), z ilorazem szans 7,19 (95% CI: 2,3, 22,4) i 1-stronną wartością  $p < 0,001$ . CR odnotowano u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora. Odsetek korzyści klinicznych wyniósł 86,3% w ramieniu D+T, w porównaniu z 45,9% w ramieniu C+V.

**Tabela 14. Wyniki dla ORR według niezależnej oceny w populacji FAS-L (wszyscy pacjenci), dla daty odcięcia danych 23.08.2021 r.**

	D + T (N=73); n (%)	C + V (N=37); n (%)	iloraz szans między ramionami OR <sup>2</sup>	wartość p <sup>3</sup>
Odpowiedź całkowita (CR)	2 (2,7)	1 (2,7)	-	-
Odpowiedź częściowa (PR)	32 (43,8)	3 (8,1)	-	-
Choroba stabilna (SD) <sup>4</sup>	30 (41,1)	15 (40,5)	-	-
Progresja choroby (PD)	8 (11,0)	12 (32,4)	-	-
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	34 (46,6); (95% CI: 34,8; 58,6)	4 (10,8); (95%CI: 3,0; 25,4)	7,19; (95% CI: 2,3; 22,4)	<0,001
Odsetek korzyści klinicznych (CBR) – (CR+PR+SD <sup>5</sup> )	63 (86,3); (95%CI: 76,2; 93,2)	17 (45,9); (95%CI: 29,5; 63,1)	7,41; (95% CI: 2,9; 18,8)	<0,001

D + T – dabrafenib + trematynib (interwencja); C + V – karboplatyna + winkrystyna (komparator)

N: całkowita liczba pacjentów w ramieniu badania. Mianownik dla obliczeń procentowych (%)

<sup>1</sup> 95% CI – przedział ufności 95%

<sup>2</sup> iloraz szans między ramionami (D+T vs C+V) oraz przedział ufności pochodzą z regresji logistycznej z leczeniem jako jedyną zmienną towarzyszącą. Iloraz szans >1 jest na korzyść dla interwencji;

<sup>3</sup> wartość p jest obliczana na podstawie testu chi-square (Mantel-Haenszel) przy jednostronnym poziomie istotności 2,5%;

<sup>4</sup> SD – choroba stabilna przez 16 tygodni lub dłużej od daty randomizacji

<sup>5</sup> SD – choroba stabilna 24 tygodnie lub dłużej od daty randomizacji

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee, s. 85 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 15.01.2024].

Dodatkowo 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania. Pacjenci, którzy zostali poddani *cross-over* (leczeniu krzyżowemu) wykazali ORR na poziomie 33,3% (95% CI: 7,5; 70,1). Dane te jednak należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów.

### Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR – według Badacza

ORR określony przez badacza wynosił 54,8% (95% CI: 42,7, 66,5) w ramieniu D+T i 13,5% (95% CI: 4,5, 28,8) w ramieniu C+V, przy ilorazie szans 7,76 (95% CI: 2,7, 22,2), co jest zgodne z wynikiem ORR w niezależnej ocenie. Ogólny wskaźnik zgodności BOR między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 66,4%. W obu ramionach leczenia zidentyfikowano więcej przypadków progresji w niezależnej ocenie niż w ocenie Badacza. Wstępnie zaplanowane analizy pomocnicze i analizy wrażliwości ORR były ogólnie zgodne z analizą pierwotną, co wskazuje na wiarygodność wyników ORR.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości ORR dla pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przypisani do ramienia komparatora, natomiast nie zostali oni ostatecznie poddani leczeniu (N=4). Pomimo, że tych pacjentów (N=4) uznano za osoby z odpowiedzią na leczenie, to wyniki ORR były istotne statystycznie na korzyść ramienia interwencji.

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR

Wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 12,0, NE) w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V mediana DOR nie była możliwa do oszacowania.

### Czas do odpowiedzi, TTR

Korzystając ze statystyk opisowych, wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR) mediana TTR według niezależnej oceny wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 1,6-13,0) w ramieniu interwencji (D+T) w porównaniu do 3,8 miesiąca (zakres: 3,7-5,3) w ramieniu komparatora (C+V).

## Badanie pomocnicze A2102

Pacjenci w tym badaniu otrzymywali monoterapię dabrafenibem (N=33). ORR w kohorcie LGG leczonej dabrafenibem wyniósł 39,4% (95% CI: 22,9, 57,9) zgodnie z niezależną oceną (RANO 2017), a mediana PFS wyniosła 18,5 miesiąca (95% CI: 13,0-38,7).

## Badanie X2101

Dane dotyczące skuteczności pozyskano od 13 pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem oraz 36 pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną D + T.

ORR u pacjentów z LGG leczonych D+T w drugiej linii (n=36) wyniósł 25% (95% CI: 12,1, 42,2) według niezależnej oceny (kryteria RANO 2017), a mediana PFS wyniosła 36,9 miesiąca (95% CI: 36,0- NR). ORR u pacjentów z LGG leczonych trametynibem w monoterapii w drugiej linii (n=13) wyniósł 15,4% (95% CI: 1,9, 45,4) według niezależnej oceny (kryteria RANO 2017), a mediana PFS wyniosła 16,4 miesiący (95% CI: 3,2-NR).

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Mediana czasu trwania ekspozycji na dabrafenib, jak również trametynib (D+T) wynosiła 75,7 tygodnia. Większość pacjentów (64,4%) otrzymywała dabrafenib i trametynib przez więcej niż 56 tygodni. Mediana czasu trwania ekspozycji na karboplatynę (C) wynosiła 34,0 tygodnie, a na winkrystynę (V) 35,3 tygodnia.

Tabela 15 Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w pediatrycznej kohorcie LGG

	D+T n=73		C+V n=33		D+T vs. C+V różnica ryzyka	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień ≥3 n (%)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień ≥3 n (%)	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
AE	73 (100,0)	34 (46,6)	33 (100,0)	31 (93,9)	NE	-47,4
- AE związane z leczeniem	67 (91,8)	19 (26,0)	32 (97,0)	29 (87,9)	-5,2	-61,9
SAE	29 (39,7)	20 (27,4)	13 (39,4)	7 (21,2)	0,3	6,2
- SAE związane z leczeniem	10 (13,7)	4 (5,5)	8 (24,2)	4 (12,1)	-10,5	-6,6
SAE ze skutkiem śmiertelnym	0	0	0	0	NE	NE
- SAE ze skutkiem śmiertelnym, związane z leczeniem	0	0	0	0	NE	NE
Pacjenci z AE prowadzącym do dyskontynuacji leczenia	3 (4,1)	2 (2,7)	6 (18,2)	3 (9,1)	-14,1	-6,4
- AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia, związane z leczeniem	3 (4,1)	2 (2,7)	6 (18,2)	3 (9,1)	-14,1	-6,4
AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia	58 (79,5)	27 (37,0)	26 (78,8)	19 (57,6)	0,7	-20,6
AE wymagające dodatkowej terapii	72 (98,6)	22 (30,1)	32 (97,0)	22 (66,7)	1,7	-36,5

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee, s. 108 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 22.01.2024].

W kohorcie LGG SAE zgłoszono u 39,7% pacjentów w ramieniu D+T i u 39,4% w ramieniu C+V (ogólnie poziomy są porównywalne pomiędzy grupami), natomiast SAE powyżej 3. stopnia u 27,4% pacjentów ramienia D+T i u 21,2% pacjentów ramienia C+V, odpowiednio. Gorączka była najczęściej zgłaszanym poważnym zdarzeniem niepożądanym w obu grupach.

Łącznie w badaniu G2201 u pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T wystąpiło 6 zgonów w trakcie leczenia, z czego 4 na skutek progresji choroby (1 w kohorcie krzyżowej LGG, 3 w kohorcie HGG). W kohorcie HGG wystąpiły jeszcze 2 zgony, zgłoszone z innych przyczyn, ale nie zostały uznane za związane z leczeniem (oba mogły być związane z chorobą podstawową).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia w ramieniu D+T kohorty LGG były: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n=7 [9,6%], wszystkie z powodu neutropenii), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=6 [8,2%], wszystkie z powodu gorączki), zakażenia i zarażenia (n=8 [11%], rozłożone na kilka różnych zakażeń, z których tylko zakażenie dróg moczowych zostało zgłoszone u >1 pacjenta), badania (n=16 [21, 9%], głównie



z powodu zwiększenia masy ciała [6,8%], zwiększenia aktywności AIAT [5,5%] i zmniejszenia liczby neutrofilii [5,5%], oraz zaburzenia układu nerwowego (n=9 [12,3%], z omdleniami [4,1%] i wodogłowiem [2,7%] występującymi najczęściej). Działania niepożądane 4. stopnia zgłoszono u trzech pacjentów (4,1%): infekcje i zakażenia (jedno zapalenie krtani i jeden zespół wstrząsu toksycznego) oraz badania (jeden wzrost CPK). W kohorcie LGG nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych 5. stopnia.

Ogółem w kohorcie LGG AE stopnia  $\geq 3$  zgłoszono u 46,6% pacjentów w ramieniu D+T i u 93,9% pacjentów w ramieniu C+V. Zwiększenie masy ciała i gorączka stopnia  $\geq 3$  były zgłaszane częściej w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V występowało zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej stopnia  $\geq 3$ . Działania niepożądane związane z nadwrażliwością, reakcją związaną z infuzją i neuropatią (obwodową ruchową i obwodową czuciową) zgłaszano tylko w ramieniu C+V, a co najmniej jedno zdarzenie w każdym z nich miało stopień  $\geq 3$ .

Zdarzenie, jakie pojawiło się w grupie pediatrycznej, a nie było zgłaszane wcześniej u dorosłych, to przyrost masy ciała. W ramieniu D+T kohorty LGG odsetek pacjentów z wyraźnie wysokim przyrostem masy ciała w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wynosił 48,5%. Jeden pacjent w tej grupie dyskontynuował leczenie z powodu przyrostu masy ciała stopnia 3., a inny wymagał przerwania leczenia i zmniejszenia dawki z powodu związanego z przyrostem masy ciała stopnia 3.

W celu porównania bezpieczeństwa skonstruowano zestaw danych do analizy bezpieczeństwa (z ang. *safety analysis set*, SAS) składający się z danych bezpieczeństwa pochodzących od 171 pacjentów leczonych D+T (n=123 z badania głównego i n=48 z badania X2101). Mediana czasu trwania ekspozycji na dabrafenib wynosiła 76,9 tygodnia, a na trametynib 75,7 tygodnia. Większość pacjentów otrzymywała D+T przez 48 tygodni lub dłużej (odpowiednio 72,5% i 71,3%).

W grupie danych SAS 98,8% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego AE. Zdarzenia co najmniej 3. stopnia odnotowano u 57,3% pacjentów. AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia odnotowano u 7,6% pacjentów (13/171). Najczęściej występujące AE w populacji pediatrycznej w SAS są zgodne z profilem bezpieczeństwa odpowiednio monoterapii dabrafenibem oraz trametynibem. Najczęściej występujące AE stopnia co najmniej 3. w SAS to gorączka (8,8%), neutropenia (7,6%), zmniejszona liczba neutrofilii (7,6%) i zwiększone ALT (5,3%). Profil zdarzeń SAE w grupie danych SAS jest zgodny z danymi zgłoszonymi w ramieniu D+T kohorty LGG i HGG głównego badania.

## **Informacje z ChPL**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością  $\geq 20\%$ ) były: gorączka (65%), wysypka (47%), ból głowy (40%), wymioty (38%), uczucie zmęczenia (35%), suchość skóry (34%), biegunka (31%), krwotok (30%), nudności (26%), trądzikopodobne zapalenie skóry (26%), neutropenia (25%), ból brzucha (23%) i kaszel (22%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Dane dotyczące wpływu długotrwałego stosowania na wzrost i dojrzewanie kośćca u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone.

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych. Wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane były dotychczas zgłaszane wyłącznie u pacjentów dorosłych leczonych dabrafenibem w postaci kapsułek i trametynibem w postaci tabletek: rak płaskonabłonkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, obrzęk limfatyczny, suchość w jamie ustnej, rogowacenie słoneczne, nadwrażliwość na światło, niewydolność nerek (często), czerniak, brodawka starcza, sarkoidoza, chorioretinopatia, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek, niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rabdomioliza (niezbyt często), perforacja przewodu pokarmowego, limfohistiocytoza hemofagocytarna (rzadko), zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (częstość nieznana).

### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w puli danych zbiorczych do oceny bezpieczeństwa, pochodzących od 171 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z dwóch badań z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z mutacją BRAF V600. W chwili włączenia do badania czterech (2,3%) pacjentów było w wieku od 1 do <2 lat, 39 (22,8%) pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat, 54 (31,6%) pacjentów było w wieku od 6 do <12 lat, a 74 (43,3%) pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat. Średni czas trwania leczenia wyniósł 80 tygodni.

Działania niepożądane obserwowane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa (Tabela 4) zostały przedstawione niżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono poczynając od najczęstszych.

**Tabela 16. Działania niepożądane zgłaszane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (n=171)**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zanokcica
Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* <sup>1</sup>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Często	Brodawczak skóry
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Neutropenia* <sup>2</sup> , niedokrwistość, leukopenia*
Często	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Odwodnienie, zmniejszony apetyt
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy* <sup>3</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka* <sup>4</sup>
Niezbyt często	Odwartwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo często	Krwotok* <sup>5</sup>
Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Kaszel*
Często	Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Ból brzucha*, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
Często	Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Trądzikopodobne zapalenie skóry* <sup>6</sup> , suchość skóry* <sup>7</sup> , świąd, wysypka* <sup>8</sup> , rumień
Często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry* <sup>9</sup> , łysienie, erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skórna, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie
Niezbyt często	Pęknięcia skóry, nocne poty, nadmierne pocenie się
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból stawów, ból w kończynie
Często	Ból mięśni*, skurcze mięśni* <sup>10</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka*, uczucie zmęczenia* <sup>11</sup> , zwiększenie masy ciała
Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz* <sup>12</sup>

Często	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi
--------	--

\*Oznacza termin zbiorczy obejmujący co najmniej dwa preferowane terminy MedDRA, które uznano za podobne klinicznie.

- 1 zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła;
- 2 neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną;
- 3 zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;
- 4 zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki;
- 5 krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, stłuczenie, krwiak, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z odbytu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, wybroczyny, krwiak nadtwardówkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, wybroczyny punktowe, krwotok po zabiegach, krwawienie z odbytnicy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok maciczny;
- 6 trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy;
- 7 suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię;
- 8 wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową;
- 9 uogólnione złuszczone zapalenie skóry obejmuje złuszczenie skóry i złuszczone zapalenie skóry;
- 10 skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową;
- 11 uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię;
- 12 zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Finlee [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.01.2024]

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>11</sup>, na dzień 15.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Finlee.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>12</sup> na dzień 15.01.2024 r. nie odnotowano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Finlee. Odnaleziono jednak informacje o stosowaniu produktu leczniczego Tafinlar. Produkt leczniczy Tafinlar zawiera tą samą substancję czynną, dodatkowo poza Europą zarejestrowany jest w ocenianym wskazaniu, jednak w Europie zarejestrowany jest w odmiennych wskazaniach (czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca). W bazie FAERS zidentyfikowano 9 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Tafinlar (dabrafenib), z czego każdy dotyczył ciężkich przypadków, natomiast żaden nie dotyczył zgonu. Dodatkowo w grupie wiekowej 0-17 lat zidentyfikowano 7 przypadków działań niepożądanych. Najwięcej powikłań dotyczyło urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (9 przypadków łącznie, z czego 7 w grupie wiekowej 0-17 lat).

W bazie EudraVigilance<sup>13</sup> do dnia 15.01.2024 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych dla leku Finlee, natomiast odnotowano 107 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej dabrafenib u dzieci i młodzieży do 17 roku życia włącznie oraz dodatkowo 2 878 przypadków działań niepożądanych w nieokreślonej grupie wiekowej przyjmującej dabrafenib. Najczęstsze z nich dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (43 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 1 243 pacjentów z nieokreślonej grupy wiekowej);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (53 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 289 pacjentów z nieokreślonej grupy wiekowej);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbiele i polipy (44 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 756 pacjentów z grupy nieokreślonej grupy wiekowej).

W bazie VigiAccess<sup>14</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 15.01.2024 r. odnotowano 17 763 przypadki działań niepożądanych leku Finlee, w tym 240 odnoszących się do grupy wiekowej 0-17 lat włącznie oraz 7 821 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (26% pacjentów).

## **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

### **Wnioski z oceny skuteczności**

<sup>11</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 15.01.2024].

<sup>12</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2024].

<sup>13</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2024].

<sup>14</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2024].

---

Przy medianie obserwacji wynoszącej (ang. *median follow-up*) 18,9 miesiąca (zakres: 7,9-35,4) w kohorcie LGG, dane dotyczące OS są niedojrzałe. W ramieniu D+T (dabrafenib + trematynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon.

Do oceny jakości życia uczestników wykorzystano kwestionariusz *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2*. Wszyscy uczestnicy kohorty LGG, którym przypisano badane leczenie w drodze randomizacji (niezależnie od tego, czy leczenie zostało zastosowane), wzięli udział w tej analizie. Średnia wartość *T-score* w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Dodatkowo średnia wartość *T-score* w momencie zakończenia leczenia, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 punkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że liczba pacjentów wypełniających oba kwestionariusze stopniowo malała wraz z kolejnymi tygodniami.

Mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 20,1 miesiąca (95% CI: 12,8, NE) w ramieniu D+T i 7,4 miesiąca (95% CI: 3,6, 11,8) w ramieniu C+V, z HR 0,31 (95% CI: 0,17, 0,55), co wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T u pacjentów z LGG, którzy wymagają pierwszej linii leczenia systemowego. Wysoka liczba pacjentów została oceniona. Głównym powodem oceny jest brak wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako progresja choroby.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR według niezależnej oceny (ang. *Independent Review*) w kohorcie LGG zostały spełnione, ze statystycznie istotnym i klinicznie istotnym wzrostem ORR w badanym ramieniu interwencji (ORR 46,6%; 95% CI: 34,8, 58,6) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (ORR 10,8%; 95% CI: 3,0, 25,4), z ilorazem szans 7,19 (95% CI: 2,3, 22,4) i 1-stronną wartością  $p < 0,001$ . CR odnotowano u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora. Odsetek korzyści klinicznych wyniósł 86,3% w ramieniu D+T, w porównaniu z 45,9% w ramieniu C+V. Dodatkowo 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania. Pacjenci, którzy zostali poddani *cross-over* (leczeniu krzyżowemu) wykazali ORR na poziomie 33,3% (95% CI: 7,5; 70,1). Dane te jednak należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów.

Wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) mediana DOR według niezależnej oceny wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 12,0, NE) w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V mediana DOR nie była możliwa do oszacowania. Korzystając ze statystyk opisowych, wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR) mediana TTR w niezależnej ocenie wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 1,6-13,0) w ramieniu interwencji (D+T) w porównaniu do 3,8 miesiąca (zakres: 3,7-5,3) w ramieniu komparatora (C+V).

### **Wnioski z oceny bezpieczeństwa:**

Rozkład i proporcje AE i SAE są ogólnie spójne w ramieniu D+T kohorty LGG i kohorty HGG, a częstość występowania AE co najmniej stopnia 3. i SAE w odpowiednich ramionach badania jest niska. Profil AE i SAE jest zgodny z tym, który wcześniej zgłoszony był u dorosłych pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T (w tym gorączka, zaburzenia skórne i objawy żołądkowo-jelitowe). Zdarzenia niepożądane ogółem i te powyżej 3. stopnia występowały częściej w ramieniu C+V kohorty LGG. Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia w ramionach D+T jest wysoki, jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5% w odpowiednich ramionach D+T).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku Finlee bądź też substancji czynnej dabrafenibu wykazała komunikaty dotyczące ciężkich przypadków, jednak żaden nie dotyczył zgonu. Najczęstsze z nich dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów zatruc i powikłań proceduralnych.

---

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem, 01.02.2024 r.) w bazie [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

*Uwagi Analityków:*

*Podczas szacowania kosztów odnaleziono informację o cenie produktu leczniczego Tafinlar. Produkt leczniczy Tafinlar zawiera tę samą substancję czynną, dodatkowo poza Europą zarejestrowany jest w ocenianym wskazaniu, jednak w Europie zarejestrowany jest w odmiennych wskazaniach (czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca). Z uwagi na zalecenia dotyczące stosowania leku Finlee: "Produktu leczniczego Finlee nie można zastępować innymi postaciami dabrafenibu, ponieważ nie wykazano ich biorównoważności", zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zdecydowano się nie wykorzystywać podanej ceny dla leku Tafinlar ze względu na odmienną postać farmaceutyczną produktu oraz brak rejestracji w Europie, w ocenianym wskazaniu.*

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Nie dotyczy.

### 7.2. Model farmakoekonomiczny

#### 7.3.1. Metodyka

##### 1. Definicje:

- Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).
- RMST (ang. *restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.
- Zyskane lata życia LYG (life years gained) to różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).

##### 2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (arm 0) oraz ramię komparatora (arm 1) obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), w kohorcie pacjentów z LGG.
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

##### 3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego związanego z przeżyciem, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS). Analiza została przeprowadzona wśród pacjentów z kohorty LGG.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 4, I), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).



- Wielkość efektu interwencji została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).
- Zyskane lata życia (LYG) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).

#### 4. Etapy procesu:

##### I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*<sup>15</sup>. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

##### II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*<sup>16</sup>. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-logistyczny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

##### III. Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywnym

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywnym ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*<sup>17</sup>. Horyzont dożywni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

#### 7.3.2. Założenia

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego G2201, przyjęto model oparty na PFS (dane z OS były niedojrzałe).
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii, nie dokonano analizy ekonomicznej.

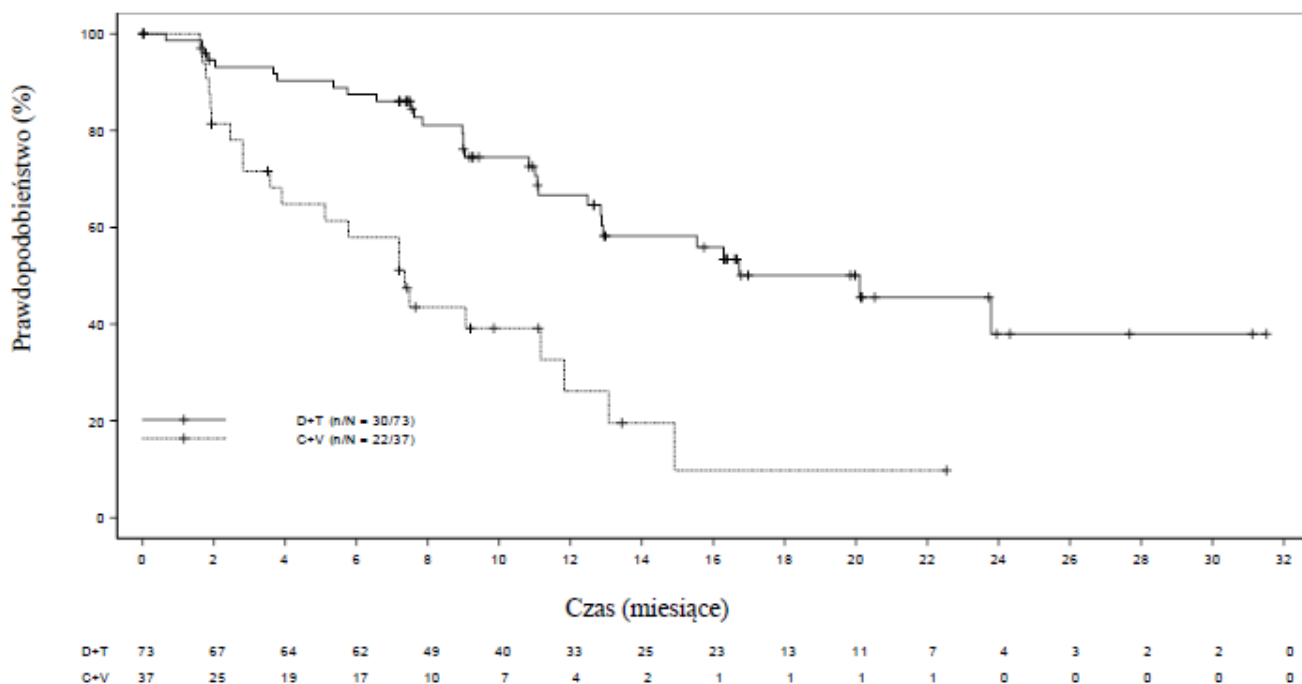
#### 7.3.3. Dane wejściowe

Zgodnie z założeniami dotyczącymi modelowania farmakoekonomicznego (Rozdział 7.3.2.), dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego G2201, który został przedstawiony poniżej.

<sup>15</sup> A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 25.01.2024].

<sup>16</sup> Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14.

<sup>17</sup> Jackson 2016



Rysunek 2 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu G2201 (dla populacji LGG).

Źródło: ChPL Finlee, s. 22

### 7.3.4. Wyniki

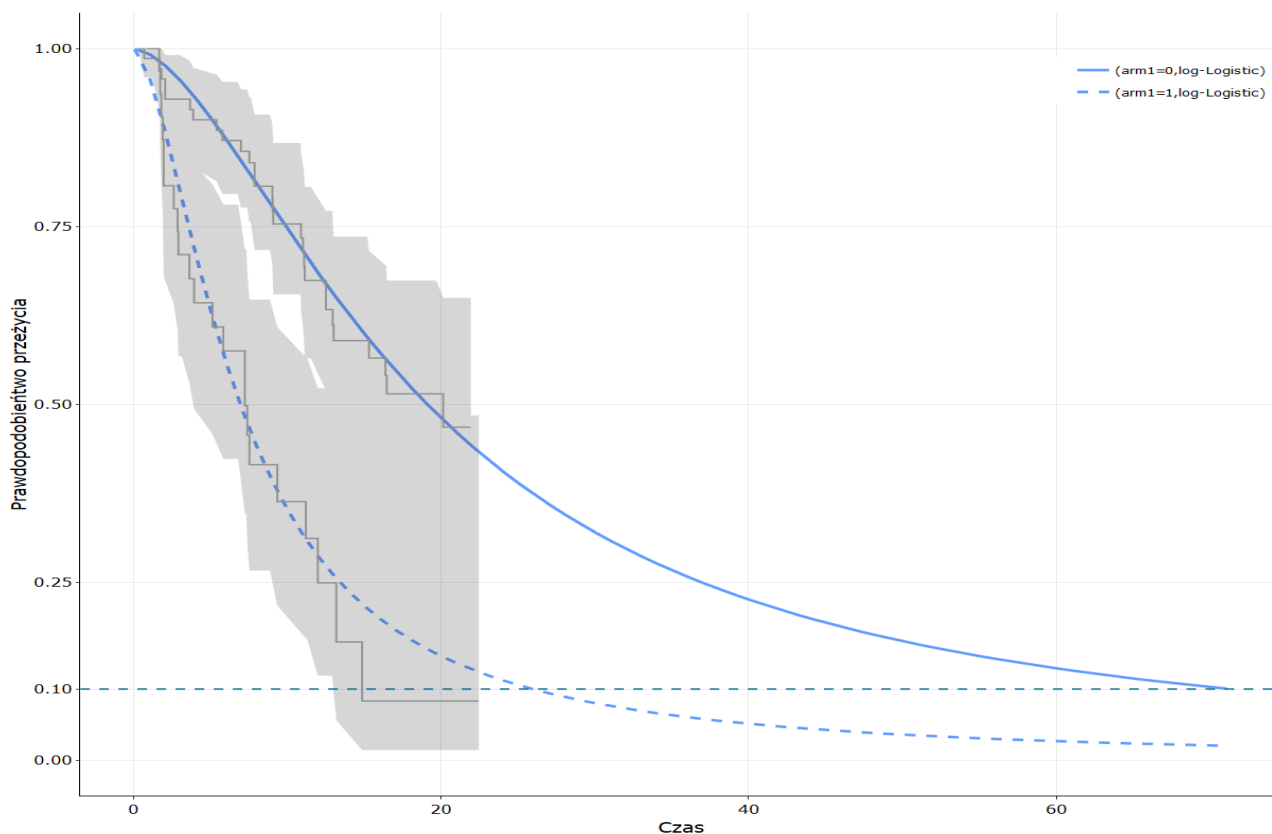
#### Analiza kliniczna

Tabela 17. Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywotnim ( $\tau=72$ ) przy zastosowaniu rozkładu log-logistycznego dla kohorty LGG.

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm 0 [msc]	26,18	19,93	32,65
RMST arm 1 [msc]	11,46	7,92	16,98
$\Delta$ RMST [msc]	14,72	12,01	15,67
LY [lata]	1,23	1,00	1,31

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej (Rysunek 3) przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-logistycznego.



**Rysunek 3. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-logistycznego.**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

#### Podsumowanie

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,25** LY.
- LY w wariancie oczekiwanym: **1,23** LY;
- w wariancie optymistycznym: **2,06** LY;

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Finlee we wskazaniu: w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Finlee, *dabrafenib* w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>



- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Finlee.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Finlee we wskazaniu: w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Finlee, *dabrafenib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozwolenie na wcześniejszy dostęp oraz 1 trwającą ocenę. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Finlee

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania</b> <a href="#">Link</a> [data dostępu: 22.01.2024]	Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.	W trakcie.	<u>Oczekiwana data publikacji:</u> 29 maja 2024 r.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2023, Francja</p> <p><a href="#">Link</a></p> <p>[data dostępu: 22.01.2024]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego.</li> <li>Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą radioterapię i/lub chemioterapię.</li> </ul>	<p>Pozwolenie na wcześniejszy dostęp.</p>	<p>ANSM (fr. <i>Agence Nationale de Securite du Medicament</i>) stwierdził, że skuteczność i bezpieczeństwo tej kombinacji w rozważanych wskazaniach są wysoce prawdopodobne.</p> <p>Ponadto, Rada Przejrzystości (fr. <i>Commission de la Transparence</i>) uznała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania, o których mowa we wniosku, są poważnymi, rzadkimi i upośledzającymi chorobami. Częstość występowania glejaków o niskim stopniu złośliwości jest rzędu 1/100 000 mieszkańców/rok i od 3,34 do 6,09/100 000 mieszkańców/rok w przypadku glejaków o wysokim stopniu złośliwości. Choroby te mają duży wpływ na jakość życia pacjentów poprzez wpływ na funkcjonowanie (szczególnie na wzrok i zdolności motoryczne). Pomimo stosowania chemioterapii i/lub radioterapii, glejaki o wysokim stopniu złośliwości stanowią zagrożenie dla życia.</li> <li>Nie ma odpowiedniego leczenia dla rozważanych wskazań, ponieważ leczenie glejaków opiera się obecnie na chemioterapiach stosowanych poza wskazaniami, dla których wskaźniki odpowiedzi i dane dotyczące całkowitego przeżycia są niezwykle niskie.</li> <li>Leczenie nie może zostać odroczone, ponieważ nie ma odpowiedniego leczenia dla danych wskazań, a choroby są poważne, rzadkie i powodują niezdolność do pracy.</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Finlee (dabrafenib) odnaleziono informację o jednej trwającej analizie w Wielkiej Brytanii. Ponadto, francuski HAS wydał zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwraca uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków, tj. niskie wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dane dotyczące całkowitego przeżycia.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,25** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,23** LY;
- w wariancie optymistycznym: **2,06** LY.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

#### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Finlee.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Finlee (dabrafenib) odnaleziono informację o jednej trwającej analizie w Wielkiej Brytanii. Ponadto, francuski HAS wydał zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwraca uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków tj. niskie wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dane dotyczące całkowitego przeżycia.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 18,9 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było przeprowadzone w Polsce.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (26) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Z uwagi na brak ceny ocenianej technologii odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. brak ceny leku, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dzieci i młodzież w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Zmiana oceny jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej w skali PROMIS Parent Proxy - Global Health 7+2.
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) według kryteriów RANO.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany zgodnie z kryteriami RANO.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgodnie z kryteriami RANO.
- Czas do odpowiedzi (TTR), obliczany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi CR lub PR, według kryteriów RANO.
- Odsetek korzyści klinicznych (CBR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR, lub ogólną odpowiedzią na leczenie w postaci choroby stabilnej (SD), która utrzymuje się przez minimalny czas co najmniej 24 tygodni, wg kryteriów RANO.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecaną dawkę produktu leczniczego Finlee stosowaną dwa razy na dobę ustala się na podstawie masy ciała od 20 mg (masa ciała 8–9 kg) do 150 mg (masa ciała  $\geq$ 51 kg).

- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 20;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 46,5;
- Odsetek odpowiedzi:
  - całkowitych CR [%]: nie mniej niż 2,5,
  - częściowych PR [%]: nie mniej niż 43,5;
- Odsetek korzyści klinicznych: oczekiwany CBR [%]: nie mniej niż 86;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 20;
- Czas do odpowiedzi: oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 3,5.

*Uwagi Analityków:*

*W związku z krótkim czasem obserwacji w badaniu (mediana czasu obserwacji = 18,9 miesiąca, zakres: 7,9-35,4) i wynikającymi z tego niedojrzałymi danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego nie jest możliwa do oszacowania oczekiwana korzyść zdrowotna związana z przeżyciem całkowitym.*

## 10. PIŚMIENNICTWO

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BrainTumour Group 2022	K. Roka et al., STANDARD CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR LOW GRADE GLIOMAS, Brain Tumour Group, Document version and date: V7, 27.12.2022 <a href="https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-igg.pdf">https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-igg.pdf</a> [dostęp: 23.01.2024]
EANO-EURACAN-SNO 2022	R. Rudà et al., EANO - EURACAN - SNO Guidelines on circumscribed astrocytic gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors, Neuro Oncol. 2022, 24(12), 2015-2034 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/</a> [dostęp: 23.01.2024]
HAS 2023	Décision n°2023.0250/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DABRAFENIB-TRAMETINIB <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/dabrafenib-trametininib_novartis_decision_et_avisct_preamm_ap210.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/dabrafenib-trametininib_novartis_decision_et_avisct_preamm_ap210.pdf</a> [dostęp: 22.01.2024]
NICE 2023	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11006">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11006</a> [dostęp: 22.01.2024]
PTOK 2014	J. Fijuth i wsp., Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 r. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_20140807.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_20140807.pdf</a> [dostęp: 23.01.2024]
Pozostałe publikacje	
Lassaletta 2017	Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M. i in., Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas, J Clin Oncol 2017, 35(25):2934-2941. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726.
ChPL Finlee	Charakterystyka Produktu Leczniczego Finlee: <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 03.01.2024]
EPAR Finlee	European Public Assessment Report Finlee: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 03.01.2024]
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 15.01.2024].
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 15.01.2024].
Hauser 2021	Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/</a> [dostęp: 04.01.2024]
NCT02124772	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=5</a>
NCT02684058	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=6</a>
NCT03975829	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=3</a>
NCT04201457	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=2</a>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a> [dostęp: 12.01.2024].
Study Results	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametininib&amp;rank=2">Study Results   Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors   ClinicalTrials.gov</a> [dostęp: 10.01.2024]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp: 15.01.2024].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 15.01.2024].
Załącznik do Zarządzenia 1/2022/DSOZ	Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### *Disease or condition*

---

*Finlee in combination with trametinib powder for oral solution is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy.*

### **Epidemiology**

*Paediatric gliomas constitute approximately 46% of primary brain and other CNS tumours in children and adolescents aged 0-19 years (Ostrom et al 2020). LGGs are rare paediatric tumour types with an incidence of 1.71 cases per 100,000 (Ostrom et al 2020).*

### **Biologic features**

*Gliomas are a diverse group of primary CNS tumours of glial origin. These tumours are divided into LGG (WHO grade I and II) and HGG (WHO grade III and IV). The WHO classification categorizes gliomas from grade I through grade IV based upon increased level of histopathologic features such as cytological atypia, mitotic activity, microvascular proliferation, and necrosis.*

*LGG represents a diverse group of histologically different tumour types that are historically distinguished from HGG by their lower mitotic rates (Louis 2016, Lassaletta 2017). This is a heterogeneous group of tumours with different locations, histologic subtypes, ages at presentation, and clinical behaviour. Pilocytic astrocytoma is the most common histologic subtype of LGG. According to the applicant, evolving molecular characterization reveals that most LGGs will have only a small number of mutations, and these mutations often converge on the activation of the RAS/MAPK pathway (Lassaletta 2017). BRAF V600E mutations have been identified in 17% of paediatric LGGs (Lassaletta et al 2017, Ryall et al 2020).*

### **Clinical presentation and prognosis**

*Patients with LGG typically have a more prolonged natural history. From the time of diagnosis, 10-year OS for molecularly unselected pediatric patients with LGG, is 85–96% (Ostrom et al 2015). In paediatric LGG patients harbouring the BRAF V600E mutation, retrospective data suggests that chemotherapy results in unfavourable PFS and OS outcomes (Lassaletta et al 2017, Ryall et al 2020). Further, patients with LGG who have progressed to secondary HGG are more likely to have had BRAF V600 mutation in their LGG at initial diagnosis (Mistry 2015).*

### **Management**

*Treatment goals for patients with LGG are generally to prolong overall and progression free survival while minimizing morbidity of treatment. Surgical removal, when practical, is often the treatment of choice. The extent of resection is predictive of progression free interval. Most patients will eventually experience progression of their disease and require post-surgical therapy.*

*Because of the potential risk for long term neurocognitive effects of radiotherapy in paediatric LGG patients, the post-surgical therapy often includes chemotherapy with carboplatin and vincristine, which has been employed in the systemic treatment of paediatric patients with LGG for decades and served as the standard of care treatment in several large studies (Ater 2012, Gnekow 2017).*

*There are multiple treatment schedules for administering carboplatin with vincristine in first systemic therapy of paediatric LGG, the most widely utilized are the COGA9952 protocol (Ater 2012) and the SIOP-LGG-2004 protocol (Gnekow 2017). There have been no randomized comparisons of these regimens, but they seem comparable in overall outcomes.*

*For molecularly unselected paediatric patients with LGG who could not be cured by surgical resection and were enrolled into studies of chemotherapy such as carboplatin with vincristine regimens, the overall response rate (ORR) at 6 months was 29% (Gnekow et al 2017). In a similar study, the ORR was 35% in unselected paediatric patients with LGG requiring systemic therapy with carboplatin and vincristine (Ater et al 2012).*

*Paediatric patients with LGG harboring a BRAF V600 mutation seems to have a poorer prognosis than those without this mutation and require improved treatment options. Reports from Lassaletta et al 2017 and Nobre et al 2020 suggest a lower ORR of 10% for these patients when treated with chemotherapy.*



## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży (dzieci powyżej 1 roku) z glejakiem z mutacją BRAF V600E o niskim stopniu złośliwości, którzy wymagają terapii systemowej.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2014, Polska,</b>  <a href="http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_2014_0807.pdf">http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_2014_0807.pdf</a></p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Nie jest określone, czy zalecany standardy leczenia dotyczą również dzieci.</p> <p>Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko. W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi technikami.</p> <p><u>Gwiaździatek włosowatokomórkowy (Grade I)</u> – należy dążyć do chirurgicznego, możliwie największego zakresu usunięcia guza z zachowaniem funkcji neurologicznych; u dorosłych można rozważyć radioterapię po niedoszczętnym wycięciu w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz w przypadkach nieoperacyjnych.</p> <p><u>Glejaki naciekające (Grade II)</u> – leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku dostępnych operacyjnie guzów, bez nadmiernego ryzyka powikłań; o leczeniu uzupełniającym powinno decydować przypisanie do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka progresji: niskie – obserwacja, wysokie - radioterapia do dawki 45-54 Gy (brak odrębnych wytycznych dla dzieci). U chorych &gt;40 r.ż. lub młodszych z obecnymi czynnikami ryzyka progresji można rozważyć radiochemioterapię z użyciem schematu PCV. Indywidualne wskazania dotyczą wybranych chorych z postępującą progresją guza po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego – zalecany jest schemat PCV lub monoterapia (lomustyna lub karmustyna).</p> <p>Bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne o działaniu antyangiogennym) wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu, ale ze względu na brak wpływu na czas OS pozostaje eksperymentalną metodą leczenia.</p>
<p><b>Brain Tumour Group, 2022, Europa,</b>  <a href="https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-lgg.pdf">https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-lgg.pdf</a></p>	<p><i>Surgical resection, when feasible, is considered the mainstay of treatment. However, many tumours are not amenable to complete resection because of anatomical location and /or metastatic disease.</i></p> <p><i>The carboplatin and vincristine regimen remains the standard first line systemic treatment for patients with pLGG. Carboplatin and vincristine using a different schedule and dosages have also been validated by the Children's Oncology Group (COG).</i></p> <p><i>Vinblastine monotherapy as first line treatment for patients with pLGG needing chemotherapy is considered the standard of care for the Canadian Group.</i></p> <p><i>During the past decade the involvement of the mitogen-activated protein kinase (MAPk) pathway in pLGG became evident, and gave the opportunity to investigate targeted therapies. MEK inhibitors (including selumetinib and trametinib) and recently also RAF-inhibitors have been investigated in phase 1 and 2 trials, and are continuing to be studied in upcoming randomized trials.</i></p> <p><b>3.1.3.2 Targeted therapy</b></p> <p><i>Currently, targeted therapy as first line therapy for paediatric low-grade gliomas is only acceptable in the context of clinical trials. Taking into consideration recently published data, possible benefits of targeted therapy could however be discussed for BRAFV600E mutant LGG.</i></p>
<p><b>European Association of Neuro-Oncology - European Network for Rare Cancers – Society for Neuro-Oncology, EANO-EURACAN-SNO, 2022,</b>  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/</a></p>	<p><i>Consider targeted therapy with BRAF and/or MEK inhibitors in PAs, PXA, and gangliogliomas when BRAF altered. [III, C]</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich

#### 11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego– Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

##### 1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	100%	<i>Szacunki własne (jednak badania w kierunku BRAF nie są standardem diagnostycznym)</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

##### 2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej	<i>Karboplatyna + winkrystyna</i>	<i>większość</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>winblastyna</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Lek nierefundowany</i>
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

#### Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

*W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej w skojarzeniu z trametynibem.*

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

---

*Nie należy się spodziewać istotnych różnic pomiędzy populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji.*

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

*Pacjenci nie byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną. Jednak należy dodać, że w Polsce badania molekularne (w kierunku mutacji BRAF) nie są standardem refundowanym jako świadczenie gwarantowane.*

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

*Ciężkość stanu pacjenta, choroby współistniejące – mogą mieć wpływ na wyniki leczenia (tak jak w przypadku każdej terapii).*

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

*Rozpoznanie kliniczne i obrazowe, rozpoznanie histopatologiczne, wynik badania molekularnego.*

### **Interwencja**

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

*Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.*

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

*Mniejsze doświadczenie zawodowe lekarza może wpływać na opóźnioną decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji.*

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

*Droga lub częstość zastosowania ocenianej interwencji nie powinna mieć wpływu na podjęcie decyzji o zastosowaniu ocenianej technologii.*

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

*Istotne kryteria przerwania leczenia to wystąpienie objawów niepożądanych.*

*Istnieją różne punkty czasowe w których ocenia się efekt terapeutyczny; najczęściej 2 lata, 3 lata, 5 lat, 10 lat.*

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

*Ponieważ istotą leczenia jest hamowanie zaburzeń na poziomie molekularnym, leczenie może trwać wiele lat. W tego typu terapiach - do czasu progresji lub nieakceptowanej toksyczności.*

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

*Należy spodziewać się, że oceniana technologia będzie stosowana u większości pacjentów z mutacją BRAF, zwłaszcza w fazie terapii podtrzymującej.*

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

*Nie widzę takich problemów.*

### **Komparatory (alternatywne opcje leczenia)**

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

*Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka otrzymują bardziej intensywne leczenie.*

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

---

*Wyleczenie pacjenta i zmniejszenie ryzyka powikłań bezpośrednich i odległych.*

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

*Brak dostępności. Brak refundacji.*

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

*Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.*

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

*Nie jest to argument decydujący, ale pacjenci preferują lek podawany rzadziej i doustnie (jeśli to możliwe).*

### **Wyniki**

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

*Przeżycie całkowite. Wyleczenie bez nawrotów choroby. Wyleczenie bez powikłań odległych.*

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

*Mają one znaczenie drugorzędne.*

### **Pozostałe pytania**

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

*Okres obserwacji to minimum 2 lata na czas leczenia przeciwnowotworowego w guzach mózgu. W onkologii przyjmuje się okres obserwacji 5-letni dla określenia wyleczenia z choroby nowotworowej. Ze względu na obserwację w kierunku powikłań odległych – obserwacja powinna być prowadzona do końca życia.*

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

*Nie mam dodatkowych uwag.*

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

*Nie mam dodatkowych uwag.*

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

*Zapewnienie dostępności i zapewnienie refundacji. Jest to bardzo pożądana technologia.*

5. Inne uwagi.

*Nie mam dodatkowych uwag.*

## 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 20. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji czynnej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd*	A Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine for Patients With Recurrent LGG or HGG With a BRAF Aberration NCT04201457	I/II	Rekrutuje	1	12.12.2019	11.01.2023	30.06.2027	75	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=2</a>	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.06.2027
bd*	Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study NCT03975829	IV	Rekrutuje	Kontynuacja 1	30.05.2019	28.12.2023	20.07.2026	250	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=3</a>	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 20.07.2026
Nie	Study to Investigate Safety, Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and Clinical Activity of Trametinib in Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Subjects With Cancers Harboring V600 Mutations NCT02124772	I oraz II	Zakończone	2 lub kolejna	24.04.2014	21.06.2021	14.07.2021	139	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=5</a>	14.11.2022 <sup>1</sup> 31.07.2021 <sup>2</sup>

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors NCT02684058	II	Zakończone	1	28.12.2017	23.08.2021	28.04.2023	151	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&amp;intr=Dabrafenib%2BTrametinib&amp;rank=6</a>	31.07.2021 <sup>2</sup>

\* bd – brak danych

<sup>1</sup> Bouffet E, Georger B, Moertel C, Whitlock JA, Aerts I, Hargrave D, Osterloh L, Tan E, Choi J, Russo M, Fox E. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):664-674. doi: 10.1200/JCO.22.01000. Epub 2022 Nov 14.

<sup>2</sup> Shahid S, Kushner BH, Modak S, Basu EM, Rubin EM, Gundem G, Papaemmanuil E, Roberts SS. Association of BRAF V600E mutations with vasoactive intestinal peptide syndrome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Oct;68(10):e29265. doi: 10.1002/pbc.29265. Epub 2021 Jul 31.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 12.01.2024].



## 11.5. Strategie wyszukiwania

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Finlee w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 113 576
#2	dabrafenib OR dabrafenib mesylate	1 834
#3	dabrafenib plus trametinib combination therapy OR in combination with trametinib	1 399
#4	„Finlee”	0
#5	paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine	3 663 427
#6	Gliomas OR glioma* OR glioma OR low-grade glioma OR LGG OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	138 451
#7	BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600	7 574
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Finlee w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 707 073
#2	dabrafenib OR dabrafenib mesylate	302
#3	dabrafenib plus trametinib combination therapy OR in combination with trametinib	248
#4	„Finlee”	0
#5	paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine	275 878
#6	Gliomas OR glioma* OR glioma OR low-grade glioma OR LGG OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	2 555
#7	BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600	544
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

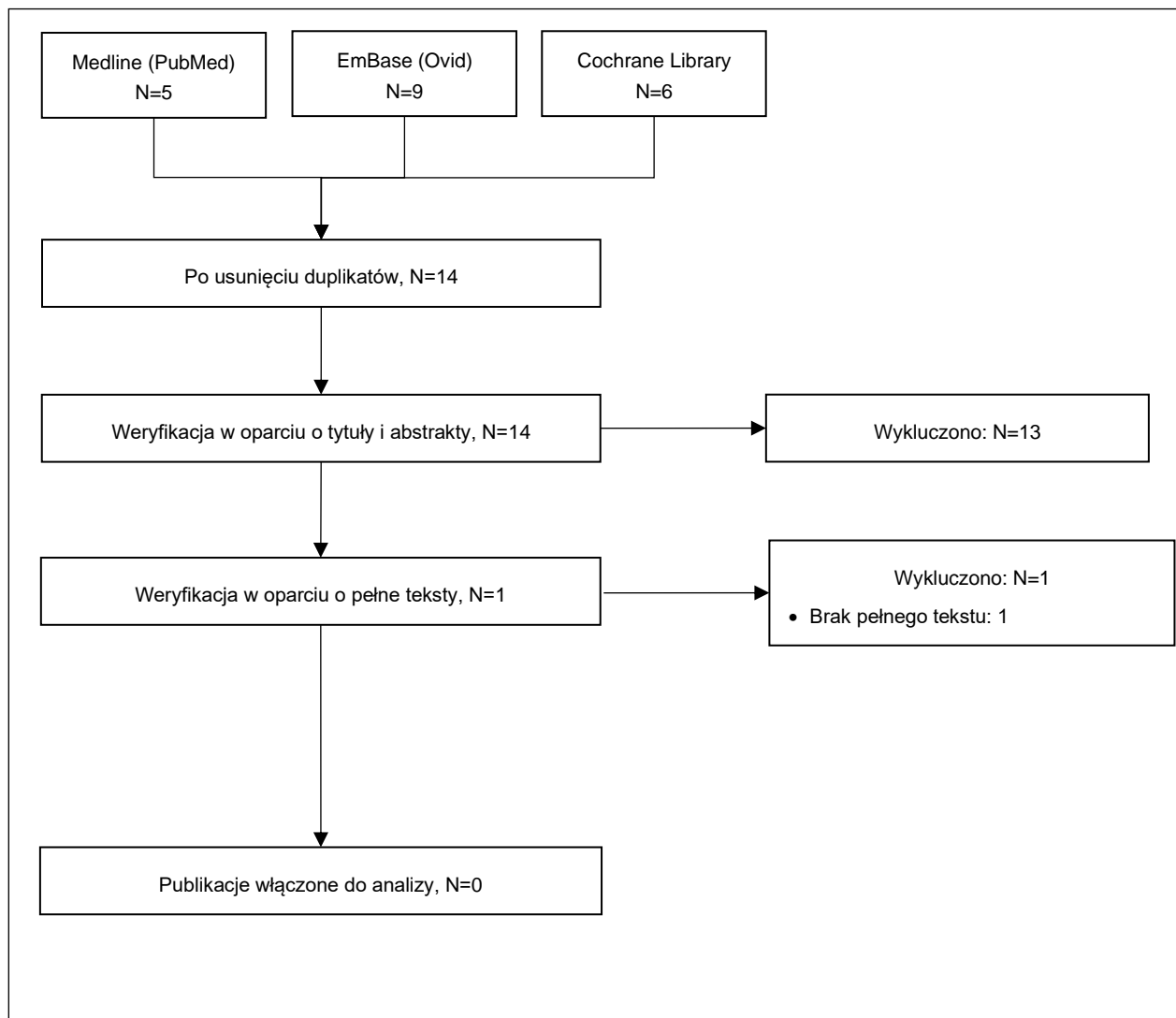
**Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Finlee w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 293 837
#2	randomized controlled trial.af.	1 086 244
#3	controlled clinical trial.af.	502 564
#4	placebo.af.	534 059
#5	clinical trials.af.	529 496
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3 027 184
#7	(dabrafenib or dabrafenib mesylate).af	7 752
#8	trametinib.mp. or trametinib/	9 843
#9	„Finlee”.af	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#7 and #8	5 463
#11	(Gliomas or glioma* or glioma or low-grade glioma or LGG or Tumor* Glial Cell or Malignant Glioma or mixed glioma* or malignant gliomas).af	127 903
#12	(BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600).af	11 848
#13	paediatric patients or 1 year and older or children or Pediatric* or Pediatrics or pediatric medicine	2 010 840
#14	#6 and #10 and #11 and #12 and #13	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Finlee

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

## 11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

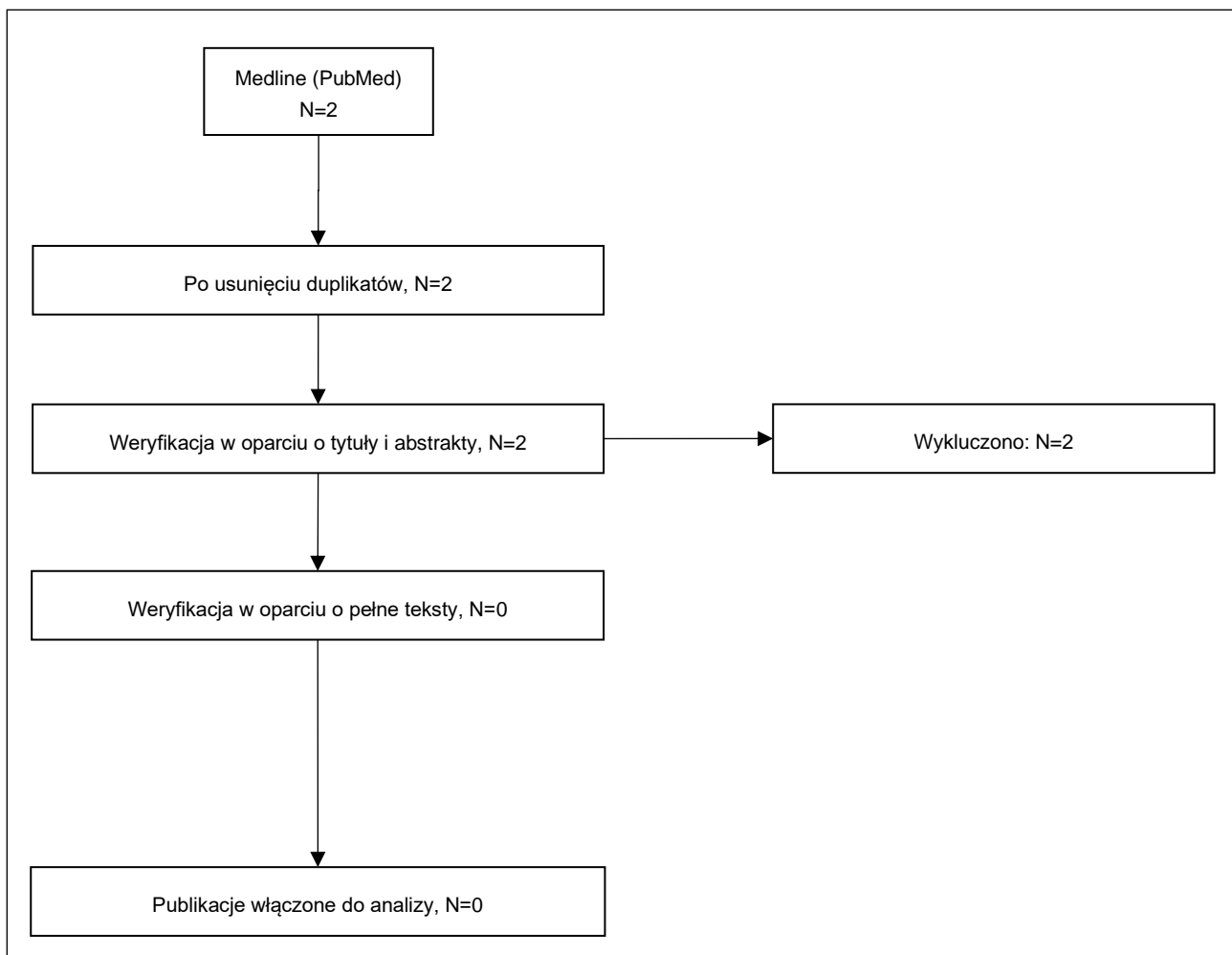
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Finlee [data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 749 888

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(Finlee) OR (dabrafenib) OR (dabrafenib mesylate)	1 839
#3	(trametinib)	2 265
#4	Gliomas OR glioma* OR glioma OR low-grade glioma OR LGG OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	138 681
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Finlee

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT