



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

## **Spexotras (trametynib)**

**we wskazaniu:**

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

**Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem 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 2025

Nr: WS.425.1.2024.3

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

---

# SPIS TREŚCI

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SPIS TREŚCI .....</b>                                                                                         | <b>1</b>  |
| <b>WYKAZ SKRÓTÓW .....</b>                                                                                       | <b>4</b>  |
| <b>PODSUMOWANIE.....</b>                                                                                         | <b>6</b>  |
| <b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>                                                                | <b>7</b>  |
| 1.1 Przedmiot analizy .....                                                                                      | 7         |
| 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....                                                              | 7         |
| 1.3 Wielkość populacji docelowej.....                                                                            | 8         |
| 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....                                                                        | 8         |
| 1.5 Ocena siły interwencji.....                                                                                  | 8         |
| 1.6 Ocena ekonomiczna.....                                                                                       | 9         |
| 1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....                                                                         | 10        |
| <b>2 PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>                                                                                 | <b>12</b> |
| 2.1 Informacje podstawowe .....                                                                                  | 12        |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....                                                                          | 13        |
| 2.2.1. Przeciwwskazania.....                                                                                     | 13        |
| 2.2.2. Diagnostyka.....                                                                                          | 13        |
| 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....                                                                         | 14        |
| <b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>                                                         | <b>16</b> |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....                                                                        | 16        |
| 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....                                                                | 16        |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....                                                                 | 17        |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....                                                                    | 17        |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....                                                     | 18        |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .                     | 18        |
| 3.5 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich .....                                                   | 19        |
| 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....                                                                      | 19        |
| 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....                                                  | 19        |
| <b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....</b>                                                                       | <b>21</b> |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji .....                                                                         | 21        |
| 4.1.1. Opis metodyki.....                                                                                        | 21        |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań.....                                                                                     | 22        |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....                                                                       | 22        |
| <b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>                                                                           | <b>23</b> |
| 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii ..... | 23        |
| 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                                                                         | 23        |
| 5.3 Opis badań .....                                                                                             | 24        |
| 5.4 Kryteria populacji docelowej.....                                                                            | 25        |

|            |                                                                                                                                            |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.5        | Ocena jakości badań .....                                                                                                                  | 28        |
| 5.5.1.     | Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration .....                                                              | 28        |
| 5.5.2.     | Opis komparatora.....                                                                                                                      | 28        |
| 5.5.3.     | Opis punktów końcowych.....                                                                                                                | 28        |
| 5.5.4.     | Ocena innych elementów jakości badania .....                                                                                               | 29        |
| 5.5.5.     | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....                                                                                   | 29        |
| 5.5.6.     | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....                                                                               | 29        |
| 5.6        | Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....                                                                                            | 29        |
| <b>6</b>   | <b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>                                                                                                         | <b>30</b> |
| 6.1        | Ocena skuteczności klinicznej .....                                                                                                        | 30        |
| 6.2        | Ocena bezpieczeństwa stosowania .....                                                                                                      | 35        |
| 6.3        | Podsumowanie siły interwencji .....                                                                                                        | 39        |
| <b>7</b>   | <b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>                                                                                                 | <b>41</b> |
| 7.1        | Dane wejściowe do modelu .....                                                                                                             | 41        |
| 7.2        | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....                                                                                             | 41        |
| 7.2.1.     | Założenia dotyczące interwencji .....                                                                                                      | 41        |
| 7.2.2.     | Założenia dotyczące komparatora .....                                                                                                      | 42        |
| 7.2.3.     | Dane wejściowe .....                                                                                                                       | 43        |
| 7.2.4.     | Wyniki.....                                                                                                                                | 43        |
| 7.3.       | Model farmakoekonomiczny .....                                                                                                             | 45        |
| 7.3.1.     | Metodyka.....                                                                                                                              | 45        |
| 7.3.2.     | Założenia.....                                                                                                                             | 46        |
| 7.3.3.     | Dane wejściowe .....                                                                                                                       | 46        |
| 7.3.4.     | Wyniki.....                                                                                                                                | 47        |
| 7.4.       | Przegląd opublikowanych analiz HTA.....                                                                                                    | 48        |
| 7.5.       | Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....                                                                                                 | 50        |
| 7.6        | Podsumowanie oceny ekonomicznej.....                                                                                                       | 53        |
| <b>8.</b>  | <b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>                                                                                                | <b>54</b> |
| 8.1.       | Niepewność metodyki materiału dowodowego .....                                                                                             | 54        |
| 8.2.       | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....                                                       | 54        |
| 8.3.       | Niepewność dodatkowych danych .....                                                                                                        | 54        |
| 8.4.       | Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....                                                                                       | 54        |
| 8.5.       | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....                                                                                   | 54        |
| 8.6.       | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....                                                                                           | 54        |
| <b>9.</b>  | <b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY<br/>EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b> | <b>55</b> |
| 9.1.       | Populacja docelowa .....                                                                                                                   | 55        |
| 9.2.       | Wskaźniki oceny efektywności.....                                                                                                          | 55        |
| 9.3.       | Oczekiwane korzyści zdrowotne .....                                                                                                        | 55        |
| <b>10.</b> | <b>PIŚMIENNICTWO .....</b>                                                                                                                 | <b>56</b> |

---

|                                                                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>11. ZAŁĄCZNIKI .....</b>                                                                                                                 | <b>58</b> |
| 11.1. Fragmenty EPAR .....                                                                                                                  | 58        |
| 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....                                                                                          | 59        |
| 11.3. Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich .....                                                                           | 61        |
| 11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego– Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej ..... | 61        |
| 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....                                                       | 65        |
| 11.5. Strategie wyszukiwania .....                                                                                                          | 67        |
| 11.6. Diagram selekcji publikacji .....                                                                                                     | 68        |
| 11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA .....                                                                                               | 68        |
| 11.8. Diagram selekcji analiz HTA .....                                                                                                     | 69        |

## WYKAZ SKRÓTÓW

|                                                |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>                                      | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                     |
| <b>AIC</b>                                     | Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )                                            |
| <b>AWMSG</b>                                   | (ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</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>CDA</b>                                     | (ang. <i>Canada's Drug Agency</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>G-BA</b>                                    | (niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschluss</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>RSS</b>   | instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )                                  |
| <b>SAE</b>   | ciężkie 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>SMC</b>   | (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )                                                    |
| <b>TAU</b>   | czas odcięcia (ang. <i>truncation time</i> )                                                    |
| <b>TLV</b>   | (szw. <i>Tandvards-och Lakemedelsformansverket</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> )                           |

---

## PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: karboplatyna i winkrystyna.
2. Siła interwencji (dabrafenib+trametynib vs. karboplatyna+winkrystyna):
  - 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 (24,9 miesiąca) i komparatora (7,2 miesiąca), na korzyść dabrafenibu i trametynibu. 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 54,8%, a w ramieniu komparatora 16,2%.
    - Mediana DOR wyniosła 30,0 miesięcy w ramieniu D+T oraz 19,4 miesiąca w ramieniu C+V.
    - 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, odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).
    - Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (11%), 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).
  - Głównymi ograniczeniami jest przeprowadzenie badania 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; w analizie końcowej: 39,0 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków interwencji.
4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: 9 (8–10).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku: 18 osobo-lat, w trzecim roku 30 (27-30) osobo-lat, a w czwartym roku (i w okresie stabilnym): 34 (27–41) osobo-lat.

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Spexotras (trametynib w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z dabrafenibem 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 go w skojarzeniu z dabrafenibem 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 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 (ERK). W nowotworach złośliwych występujących u ludzi szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazę MEK. Trametynib hamuje aktywację i aktywność kinaz MEK przez białka BRAF. Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, 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 Spexotras uzyskał status leku sierocego 09.12.2020 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>. Mutację 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 (gwiaździatek 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. wskazuje, 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 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 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, odnaleziono jedynie substancję czynną – dabrafenib – która zarejestrowana jest do stosowania w skojarzeniu

<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]



z ocenianą technologią w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Finleee (dabrafenib) był przedmiotem oceny w ramach tworzenia wykazu TLI na rok 2024 i został on uwzględniony w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15.03.2024 r. Ocenie podlegała dodatkowo substancja czynna trametynib w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Mekinist), jednak we wskazaniach innych niż oceniane (niedrobnokomórkowy rak płuca, czerniak) i w populacji osób dorosłych, dlatego nie brano jej pod uwagę.

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

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E u dzieci oszacowana została na 9 (8 – 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 34,5 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 osobo-lat, w drugim wyniesie ok. 18 osobo-lat, w trzecim ok. 30 (27-30) osobo-lat. W trakcie czwartego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 34 (27–41) 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 Spexotras 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.

### 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 były niedojrzałe. W ramieniu D+T (dabrafenib + trametynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon. Analiza końcowa (z medianą czasu obserwacji: 39,0 miesięcy) nie wykazała dodatkowych zgonów w żadnej z grup.

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, 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 ocenowania był brak wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako progresja choroby. W analizie końcowej, mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 12,9, 31,6) w ramieniu D+T i 7,2 miesiąca (95% CI: 2,8, 11,2) w ramieniu C+V, HR=0,36.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR według niezależnej oceny (ang. *Independent Review*) w kohorcie LGG zostały spełnione, ze statystycznie 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. W chwili przeprowadzania analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji: 39,0 miesięcy) wartość ORR na podstawie niezależnej oceny wyniosła 54,8% w grupie D+T i 16,2% w grupie C+V z ilorazem szans wynoszącym 6,26.

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. W analizie końcowej wykazano, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 30,0 (95%CI: 16,6; NA) miesięcy w grupie D+T oraz 19,4 (95%CI: 6,6; NA) miesięcy w grupie C+V.

Bazując na statystykach 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) i 3,8 miesiąca (zakres: 3,7-5,3) w ramieniu komparatora (C+V). Analiza końcowa wykazała, że mediana TTR w niezależnej ocenie wyniosła 11,0 (95%CI: 6,0; NA) miesiąca w grupie D+T i nie oznaczono jej dla grupy komparatora z uwagi na niewystarczającą liczbę pacjentów z określonymi zdarzeniami.

#### **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 (11%), 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 Spexotras w grupie wiekowej 0-17 lat nie wykazała żadnych komunikatów bezpieczeństwa, jednak dla substancji czynnej trametynib odnotowano przypadki działań niepożądanych, w tym zgony. Najczęściej odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (m.in. gorączka, śmierć, zmęczenie), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (m.in. wysypka, trądzik, świąd), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy; m.in. progresja nowotworu, czerniak złośliwy, przerzuty do OUN), a także urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (m.in. stosowanie off-label).

## **1.6 Ocena ekonomiczna**

Oszacowany koszt rocznej terapii trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem na jednego pacjenta wynosi [redacted]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 5 tys. PLN. Oznacza to, że koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

Koszt leczenia 1 pacjenta dabrafenibem i trametynibem w okresie 58 tygodni wynosi [redacted], a koszt leczenia z wykorzystaniem komparatora wynosi ok. 5,4 tys. PLN. Koszty z zastosowaniem ocenianej technologii [redacted] zatem koszty leczenia komparatorem. W stosunku do kosztów rocznych, w przypadku ocenianej interwencji jest to różnica [redacted], a w przypadku komparatora ok. 500 PLN.

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

- w wariancie optymistycznym: 2,83 LY;
- w wariancie oczekiwanym: 1,68 LY;
- w wariancie pesymistycznym: 0,41 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 odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Spexotras.

Niemiecki IQWiG w swojej analizie wykazał roczne koszty leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem ogółem dla populacji dzieci w wieku 1 roku i starszych z glejakiem LGG i HGG mieszczącą się w zakresie około 118 tys. – 836 tys. PLN.

Szwedzki TLV bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego wykazał również swoje wyliczenia ICER. Dla glejaka o niskim stopniu złośliwości w porównaniu z karboplatiną i winkrystyną ICER wg firmy wyniósł ok. 164 tys. PLN/QALY, a wg TLV ok. 273 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla LGG równy ok. 130 tys. PLN/ QALY.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Spexotras (trametynib) 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.
- 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:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany koszt rocznej terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji na jednego pacjenta wynosi [redacted]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 5 tys. PLN.
- Koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.
- Mając na uwadze 58 tygodniowy schemat chemioterapii, która jest technologią komparatywną do tej ocenianej, oszacowano koszty w tym okresie. W stosunku do kosztów rocznych, w przypadku ocenianej interwencji jest to różnica [redacted], a w przypadku komparatora ok. 500 PLN.

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.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania:

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

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--|--|----------------|--|------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|---|---|------|------|---|------|----|---|------|-------|---|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|---|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|------|----|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Spexotras 0,05 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego;<br>Biały lub prawie biały proszek. Jedna butelka zawiera 4,7 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 0,05 mg trametynibu.<br>GTIN: brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Substancja czynna                          | Trametynib w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Oceniane wskazanie                         | <p>Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem 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.</p> <p><b>ICD-10: C71 Malignant neoplasm of brain</b> (Nowotwór złośliwy mózgu)</p> <p><b>ICD-11: 2A00.0 Gliomas of brain</b> (Glejaki mózgu): XH12D2 <i>Pilocytic astrocytoma</i> (Gwiaździak pilocytarny) , XH99U2 <i>Pleomorphic xanthoastrocytoma</i> (Żółtakogwiaździak pleomorficzny, PXA), XH6UY7 <i>Diffuse astrocytoma, low grade</i> (Gwiaździak rozlany o niskim stopniu złośliwości), XH1S63 <i>Astrocytoma, low grade</i> (Gwiaździak o niskim stopniu złośliwości)</p> <p><b>ORPHA: 251592</b> Glejak o niskim stopniu złośliwości</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania         | Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Dawkowanie                                 | <p>Zalecaną dawkę produktu leczniczego Spexotras stosowaną raz na dobę ustala się na podstawie masy ciała.</p> <p><b>Tabela 1. Schemat dawkowania w zależności od masy ciała</b></p> <table><tr><td></td><td colspan="2">Zalecana dawka</td></tr><tr><td>Masa ciała* [kg]</td><td>Objętość roztworu doustnego (ml) przyjmowana raz na dobę</td><td>Odpowiadająca mg trametynibu</td></tr><tr><td>8</td><td>6</td><td>0,30</td></tr><tr><td>9-10</td><td>7</td><td>0,35</td></tr><tr><td>11</td><td>8</td><td>0,40</td></tr><tr><td>12-13</td><td>9</td><td>0,45</td></tr><tr><td>14-17</td><td>11</td><td>0,55</td></tr><tr><td>18-21</td><td>14</td><td>0,70</td></tr><tr><td>22-25</td><td>17</td><td>0,85</td></tr><tr><td>26-29</td><td>18</td><td>0,90</td></tr><tr><td>30-33</td><td>20</td><td>1</td></tr><tr><td>34-37</td><td>23</td><td>1,15</td></tr><tr><td>38-41</td><td>25</td><td>1,25</td></tr><tr><td>42-45</td><td>28</td><td>1,40</td></tr><tr><td>46-50</td><td>32</td><td>1,60</td></tr><tr><td>≥ 51</td><td>40</td><td>2</td></tr></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 dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, punkty „Dawkowanie” i „Sposób podawania”, w których podano wskazówki dotyczące dawkowania dabrafenibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Spexotras.</p> |                              |  |  | Zalecana dawka |  | Masa ciała* [kg] | Objętość roztworu doustnego (ml) przyjmowana raz na dobę | Odpowiadająca mg trametynibu | 8 | 6 | 0,30 | 9-10 | 7 | 0,35 | 11 | 8 | 0,40 | 12-13 | 9 | 0,45 | 14-17 | 11 | 0,55 | 18-21 | 14 | 0,70 | 22-25 | 17 | 0,85 | 26-29 | 18 | 0,90 | 30-33 | 20 | 1 | 34-37 | 23 | 1,15 | 38-41 | 25 | 1,25 | 42-45 | 28 | 1,40 | 46-50 | 32 | 1,60 | ≥ 51 | 40 | 2 |
|                                            | Zalecana dawka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Masa ciała* [kg]                           | Objętość roztworu doustnego (ml) przyjmowana raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Odpowiadająca mg trametynibu |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 8                                          | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,30                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 9-10                                       | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,35                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 11                                         | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,40                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 12-13                                      | 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,45                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 14-17                                      | 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,55                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 18-21                                      | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,70                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 22-25                                      | 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,85                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 26-29                                      | 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,90                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 30-33                                      | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                            |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 34-37                                      | 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,15                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 38-41                                      | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,25                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 42-45                                      | 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,40                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| 46-50                                      | 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,60                         |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| ≥ 51                                       | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                            |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Droga podania                              | doustnie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |
| Mechanizm działania                        | <p>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 kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.</p> <p>Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.</p> <p>Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |  |  |                |  |                  |                                                          |                              |   |   |      |      |   |      |    |   |      |       |   |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |   |       |    |      |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |   |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupa ATC</b>                      | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK)<br><b>Kod ATC: L01EE01</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Status leku sierocego</b>          | <b>09.12.2020</b><br>Decyzja wykonawcza KE z dnia 09.12.2020 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <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> Należy przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (ang. periodic safety update reports, PSURs) zgodnie z wykazem unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |
| <b>Data dopuszczenia do obrotu</b>    | 05.01.2024<br>EU/1/23/1781/001;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>         | Novartis Europharm Limited<br>Vista Building<br>Elm Park, Merrion Road Dublin 4<br>Irlandia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Źródło: ChPL Spexotras [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.02.2024] oraz EPAR Spexotras [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.02.2024].

Mechanizm działania leku Spexotras nie jest odmienny od mechanizmów działania produktów dostępnych. Obecnie dostępny również na rynku europejskim, lecz wykorzystywany w leczeniu dorosłych w innych wskazaniach (czerniak oraz niedrobnokomórkowy rak płuca, oba z mutacją BRAF V600) jest lek Mekinist. Produkt Mekinist złożony jest z tych samych substancji czynnych, w związku z tym wykorzystuje ten sam mechanizm działania co lek Spexotras.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania<sup>3</sup>

### 2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: sól sodowa sulfobutylobetadeksu, sukraloza (E955), kwas cytrynowy jednowodny (E330), fosforan disodu (E339), sorbinian potasu (E202), parahydroksybenzoesan metylu (E218), aromat truskawkowy;
- Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie;
- 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 trametynibem;
- Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF);
- Oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu;
- Oznaczenie czynności wątroby;
- Zmierzenie ciśnienia krwi;

<sup>3</sup> ChPL Spexotras [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 04.03.2024 i 15.01.2025]



- 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. Mężczyźni przyjmujący trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne.

### 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 trametynibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego;
- Ocena LVEF miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co ok. 3 miesiące w trakcie leczenia;
- Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, w tym RVO (ang. Retinal vein occlusion, niedrożność żył siatkówki) i RPED (ang. Retinal pigment epithelial dystrophy, dystrofia nabłonka barwnikowego siatkówki));
- 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);
- Bardzo dokładne kontrolowanie pacjentów z czynnikami ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS), tj. duża masa guza, współistniejąca przewlekła niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie, kwaśny odczyn moczu. U takich pacjentów należy rozważyć profilaktyczne nawodnienie. W przypadku wystąpienia TLS należy je leczyć niezwłocznie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Uwagi Analityków:

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Spexotras dodatkowo:

- *Należy zachować ostrożność stosując trametynib u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego;*
- *Należy zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca, lub z nasileniem tych objawów.*
- *Zaleca się ostrożność podając trametynib jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami P-gp (np. werapamilem, cyklosporyną, rytonawirem, chinidyną, itrakonazolem);*
- *Należy zachować ostrożność podając roztwór doustny trametynibu z doustnymi produktami leczniczymi o małej biodostępności i wąskim indeksie terapeutycznym (np. imipramina, dezypramina).*

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Spexotras (trametynib) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z dabrafenibem 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 go w skojarzeniu z dabrafenibem 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 roztworu.

Oceniana technologia 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 (ERK). W nowotworach złośliwych występujących u ludzi szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację i aktywność kinaz MEK przez białka BRAF. Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie 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 Spexotras uzyskał status leku sierocznego 09.12.2020 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>4</sup>.

---

<sup>4</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>5</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>6</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 (pLGG) wynosi 85-96%. W przypadku pediatrycznych pacjentów z LGG, u których występuje mutacja BRAF V600E, dane retrospektywne według EPAR Spexotras sugerują, że chemioterapia powoduje niekorzystne wyniki PFS i OS (5-letni PFS równy 30,4% (95% CI: 13,3%; 47,5%)<sup>7</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. Według EPAR, w przypadku niewyselekcjonowanych molekularnie pacjentów z dziecięcym LGG, których nie można było wyleczyć za pomocą resekcji chirurgicznej i zostali oni włączeni do leczenia chemioterapią opartą o schemat karboplatyna + winkrystyna (C+V), ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) po 6 miesiącach wyniósł

<sup>5</sup> EPAR Spexotras [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 04.03.2024]

<sup>6</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: 04.03.2024]

<sup>7</sup> Lassaletta 2017

29%; w innym podobnym badaniu ORR wyniósł 35%. Pacjenci pediatryczni z LGG z mutacją BRAF V600 wydają się mieć gorsze rokowanie niż pacjenci bez tej mutacji – doniesienia naukowe mówią o ORR równym 10% dla pacjentów z pLGG leczonych chemioterapią.

## 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 07.03.2024 r. i aktualizowano w dniu 16.01.2025 r. Odnaleziono 4 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 (gwiazdziaak włosatokomórkowy), 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 dotyczyć (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 karboplatinę + 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 u pacjentów pediatrycznych 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]. 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.

Grupa robocza LGG przy SIOPe (European Society of Paediatric Oncology) jako podstawę leczenia wskazuje na zabieg chirurgiczny, a jeśli nie jest on możliwy to leczenie I linii LGG opiera się o schemat karboplatyny z winkrystyną albo winblastyną. Spośród terapii celowanych w pediatrycznej populacji LGG z mutacją BRAFV600 wymienia się skojarzenie dabrafenibu i trametynibu, zarejestrowane przez FDA oraz EMA oraz będący w fazie badań klinicznych towarafenib u chorych z mutacjami RAF, który został zatwierdzony przez FDA u pacjentów z LGG ze zmianami RAF z nawrotami po terapii pierwszego rzutu.

Oceniana technologia (trametynib/ dabrafenib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana w wytycznych NCCN, jednak dotyczyła populacji dzieci z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, dlatego nie ujęto tych wytycznych w opracowaniu, oraz w rekomendacjach SIOPe. Wśród schematów niecelowanych wytyczne są spójne i wymieniają w pierwszej kolejności schemat oparty o winkrystynę i karboplatinę, jak również monoterapię winblastyną. Zalecenia te zostały również potwierdzone przez eksperta jako te aktualnie stosowne w ocenianym wskazaniu.

## 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Spexotras nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT, w przeciwieństwie do substancji czynnej, jaką jest trametynib. Lek Mekinist (trametynib), w postaci tabletek powlekanych, był przedmiotem oceny AOTMiT jednak w innych wskazaniach: niedrobnokomórkowym raku płuca oraz czerniaku.

Odnaleziono inną substancję - dabrafenib – stosowaną w skojarzeniu z ocenianą technologią 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. Produkt leczniczy Finlee (dabrafenib) był

przedmiotem oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i został uwzględniony w wykazie TLI z dnia 15 marca 2024 r.

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: 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 (ICD-10: C.71) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

| Nr zlecenia    | Dokument i data wydania       | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                        | Źródło               | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT                                        |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| dabrafenib     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                      |                                                                               |
| Wykaz TLI 2024 | Wykaz TLI z dn. 15.03.2024 r. | Finlee (mezylan dabrafenibu) we wskazaniu: 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. | <a href="#">Link</a> | Uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku przeszukiwania 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, odnaleziono jedynie substancję czynną – dabrafenib – która zarejestrowana jest do stosowania w skojarzeniu z ocenianą technologią w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Finlee (dabrafenib) był przedmiotem oceny w ramach tworzenia wykazu TLI na rok 2024 i został on uwzględniony w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15.03.2024 r. Ocenie podlegała dodatkowo substancja czynna trametynib, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Mekinist), jednak we wskazaniach innych niż oceniane (niedrobnokomórkowy rak płuca, czerniak) i w populacji osób dorosłych, dlatego nie brano jej pod uwagę.

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;
  - dabrafenib + trametynib.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: karboplatyna z winkrystyną.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.<sup>8</sup> we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych

<sup>8</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

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 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do 2 ekspertów i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n.med. Jana Styczyńskiego. W załączniku 11.3 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 eksperta jest karboplatyna + winkrystyna stosowana u większości pacjentów (technologia najskuteczniejsza) lub winblastyna u pojedynczych pacjentów (jako technologia najtańsza, lek nie jest refundowany). W kwestii drogi 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.

### 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Przy medianie obserwacji (ang. *median follow-up*) wynoszącej 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.

### 3.7 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>9</sup>. Mutację 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 karboplatyną 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.

Oceniana technologia (trametynib/ dabrafenib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana w wytycznych NCCN, jednak dotyczyła populacji dzieci z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, dlatego nie ujęto tych wytycznych w opracowaniu, oraz w rekomendacjach SIOPe. Wśród schematów niecelowanych wytyczne są spójne i wymieniają w pierwszej kolejności schemat oparty o winkrystynę i karbopatynę, jak również monoterapię winblastyną. Zalecenia te zostały również potwierdzone przez eksperta jako te aktualnie stosowne w Polsce w ocenianym wskazaniu.

<sup>9</sup> Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8464723/>, [dostęp: 04.03.2024]

---

W wyniku przeszukiwania 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, odnaleziono jedynie substancję czynną – dabrafenib – która zarejestrowana jest do stosowania w skojarzeniu z ocenianą technologią w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Finleee (dabrafenib) był przedmiotem oceny w ramach tworzenia wykazu TLI na rok 2024 i został on uwzględniony w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15.03.2024 r. Ocenie podlegała dodatkowo substancja czynna trametynib, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Mekinist), jednak we wskazaniach innych niż oceniane (niedrobnokomórkowy rak płuca, czerniak) i w populacji osób dorosłych, dlatego nie brano jej pod uwagę.

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 klinicznych – 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 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035, 2040, 2045 i 2050 r. z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwory mózgu (ICD-10: C71) w latach 2016-2021 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 0-19 lat.

Dodatkowo przyjęto również (zgodnie z publikacją P. Hauser<sup>10</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 2016-2021**

| Rok            | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|
| Liczba chorych | 140  | 141  | 148  | 153  | 134  | 193  |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 04.03.2024].

**Tabela 4. Prognozowana zapadalność na nowotwór mózgu, nowotwór układu nerwowego w latach: 2022, 2025, 2030, 2035, 2040, 2045, 2050**

| Rok            | 2022 | 2025 | 2030 | 2035 | 2040 | 2045 | 2050 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Liczba chorych | 169  | 179  | 170  | 162  | 150  | 139  | 132  |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 04.03.2024].

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 3. stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik  $R^2$ ) 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        | 191  | 198  | 205  | 212  |
| Globocan   | 174  | 175  | 175  | 175  |

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        | 9    | 9    | 10   | 10   |
| Globocan   | 8    | 8    | 8    | 8    |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>10</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: 04.03.2024]

---

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 9 (8–10); zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 9 (8–10; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 34 (27–41; 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 (18–18; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku: 30 (27–30; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w czwartym roku: 34 (27–41; 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 (8 – 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 34,5 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 osobo-lat, w drugim ok. 18 osobo-lat, w trzecim ok. 30 (27-30) osobo-lat. W trakcie czwartego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 34 (27–41) 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 trametynib przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 13 badań klinicznych, w których interwencję stanowiła terapia trametynibem. Wyszukiwanie ograniczono jednak do populacji wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spexotras – skojarzenie trametynibu z dabrafenibem w leczeniu dzieci i młodzieży z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E. Z wyszukiwania wyłączono 4 badania odnoszące się do interwencji bez skojarzenia trametynibu z dabrafenibem, 2 odnalezione badania odnoszące się do populacji dorosłych, 2 badania opisujące populację z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości oraz 1 opisujące procedurę chirurgiczną. Badanie NCT02684058 stanowi badanie rejestracyjne (CDRB436G2201) dla leku Spexotras i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Spośród odnalezionych badań klinicznych 2 badania wciąż trwają, a 2 zostały zakończone (na stronie ClinicalTrials nie opublikowano wyników tych badań).

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących trametynibu 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 05-06.03.2024 i zaktualizowano w dniu 03.02.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie 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 ograniczano 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    | trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem                                                                                                                                             | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia        |
| Komparator     | brak ograniczeń                                                                                                                                                                     |                                                       |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń                                                                                                                                                                     |                                                       |
| Typ badań      | poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności                                                                                                               |                                                       |

|      | Kryterium włączenia badań                                         | Kryterium wyłączenia badań                                                                                                                          |
|------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inne | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi | publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

### 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu zidentyfikowano jeden artykuł - dotyczył on badania rejestracyjnego. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Spexotras.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie                                                                                                                                                                     | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Interwencja / Komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDRB436G2201</b><br><i>Bouffet 2023</i><br>(NCT02684058)<br><br><b>Typ badania:</b><br>interwencyjne<br><br><b>Źródło finansowania:</b><br>Novartis<br>Europharm Limited | <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>• wieloośrodkowe;</li> </ul><br><b>Hipoteza:</b><br><i>Superiority</i> .<br><br><b>Mediana czasu obserwacji:</b> 18,9 miesiąca | <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: 110 (łącznie)<br/> Kohorta D + T: 73<br/> Kohorta C + V: 37</p> | <p>Interwencja: trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem<br/> Komparator: karboplatyna + winkrystyna</p> <p><b>Kohorta D + T:</b><br/> 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 wynosiły 0,032 mg/kg/doba (&lt;6 lat) i 0,025 mg/kg/doba (≥6 lat).<br/> Dabrafenib (D) podawano doustnie, dwa razy na dobę, w dawce zależnej od wieku i masy ciała. Dawka wynosiła 5,25 mg/kg/doba (&lt;12 lat) i 4,5 mg/kg/doba (≥12 lat) - podzielona na dwie równe dawki.</p> <p><b>Kohorta C + V:</b><br/> Karboplatynę podawano co tydzień w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w tygodniach od 1-4 oraz od 7-10. 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 3 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 Spexotras [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 07.03.2024]  
[Results Posted | 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](#) [dostęp: 07.03.2024]

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

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

| Badanie rejestracyjne                                               | ChPL                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pacjenci w wieku ≥ 12 miesięcy i < 18 lat.                          | <b>4.1 Wskazania do stosowania; Głójak o niskim stopniu złośliwości:</b><br>„Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych ...”. |

| Badanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                   | ChPL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacjenci w wieku poniżej 6 lat musieli ważyć co najmniej 7 kg. Pacjenci w wieku ≥ 6 lat musieli ważyć co najmniej 10 kg w momencie rejestracji.                                                         | <b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b><br>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><br>„...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>4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o niskim stopniu złośliwości:</b><br>„...z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej”.<br><br><b>5.1 Właściwości farmakodynamiczne; Dzieci i młodzież</b><br>„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><br>„Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Spexotras, 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 szczepionkowa) 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 trametynibu na enzymy metabolizujące leki i nośniki</b><br>„Dane in vitro i in vivo sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie. Na podstawie badań in vitro, trametynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że trametynib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktorem CYP3A4 i hamuje nośniki OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp i BCRP. Biorąc jednak pod uwagę niewielką dawkę oraz niewielką ekspozycję układową względem wartości hamowania lub pobudzania w warunkach in vitro, trametynibu nie uznaje się za inhibitor lub induktor tych enzymów lub nośników w warunkach in vivo; nie można jednak wykluczyć przejściowego hamowania substratów BCRP w jelicie”. |
| 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><br>„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”.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ciąża lub okres laktacji u kobiet | <b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę, laktację; Ciąża</b><br>„Nie należy podawać trametynibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Jeśli trametynib jest stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia trametynibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.”<br><u>Karmienie piersią</u><br>„Trametynibu nie należy podawać matkom karmiącym. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie trametynibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety”. |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Spexotras [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 07.03.2024], [Results Posted | 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.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 07.03.2024], ChPL Spexotras [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 07.03.2024]

Podsumowanie/wnioski:

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

## 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 przypisania 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.
- Przeżycia wolnego od progresji:
  - Czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany przez centralnego niezależnego recenzenta i badacza zgodnie z kryteriami RANO.
- 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), oceniony przez zaślepieną niezależną przeglądarkę (ang. *blinded independent review*) wg kryteriów RANO – pierwszorzędowy punkt końcowy.
  - ORR wg oceny 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 ciężkich 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.
- 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 Spexotras 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.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

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

W czasie aktualizacji raportu zidentyfikowano zaktualizowane treści w ChPL Spexotras oraz nowe wyniki skuteczności klinicznej na portalu clinicaltrials.gov, które uwzględniono w poniższym opisie. Jeżeli nie podano inaczej, to źródłem informacji o skuteczności klinicznej jest EPAR Spexotras.

#### 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 były niedojrzałe. W ramieniu D+T (dabrafenib + trematynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon.

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 39,0 miesięcy) nie wykazała dodatkowych zgonów w żadnej z grup<sup>11</sup>.

##### Jakość życia<sup>12</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 przy czym 1 = nigdy i 5 = prawie zawsze, a 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) |

<sup>11</sup> ChPL Spexotras [dostęp: 15.01.2025] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=NCT02684058&rank=1&tab=results> [dostęp: 15.01.2025]

<sup>12</sup> Portal ClinicalTrials, NCT 02684058 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?tab=results#outcome-measures> [dostęp: 08.03.2024].

|                             | Kohorta D + T    |               | Kohorta C+V      |                |
|-----------------------------|------------------|---------------|------------------|----------------|
|                             | Liczba pacjentów | Średnia (SD*) | Liczba pacjentów | Średnia (SD*)  |
| 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                | -              |
| 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)  |
| FU1 po zakończeniu leczenia | 1                | 53,05         | 4                | 50,60 (4,900)  |
| FU2 po zakończeniu leczenia | 1                | 58,51         | 1                | 43,25          |
| FU3 po zakończeniu leczenia | 1                | 53,05         | 1                | 43,25          |
| FU4 po zakończeniu leczenia | 1                | 58,51         | 2                | 43,25 (0,000)  |
| FU5 po zakończeniu leczenia | 1                | 58,51         | 1                | 43,25          |
| FU6 po zakończeniu leczenia | 0                | -             | 2                | 50,88 (10,790) |
| FU7 po zakończeniu leczenia | 0                | -             | 0                | -              |
| FU8 po zakończeniu leczenia | 0                | -             | 1                | 43,25          |

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

FU – obserwacja po zakończeniu leczenia w odstępach 16 tygodniach

Źródło: Opracowanie własne na podstawie portalu ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?tab=results#outcome-measures> [dostęp: 08.03.2024 i 15.01.2025].

- 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=slaby 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) |
| FU1 po zakończeniu leczenia | 1  | 45,40          | 4  | 45,53 (6,288)  |
| FU2 po zakończeniu leczenia | 1  | 27,70          | 1  | 39,70          |
| FU3 po zakończeniu leczenia | 1  | 43,60          | 1  | 34,60          |
| FU4 po zakończeniu leczenia | 1  | 31,20          | 2  | 43,60 (8,061)  |
| FU5 po zakończeniu leczenia | 1  | 29,40          | 1  | 37,90          |
| FU6 po zakończeniu leczenia | 0  | -              | 2  | 36,45 (7,425)  |
| FU7 po zakończeniu leczenia | 0  | -              | 0  | -              |
| FU8 po zakończeniu leczenia | 0  | -              | 1  | 37,90          |

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie portalu ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?tab=results#outcome-measures> [dostęp: 08.03.2024 i 15.01.2025].

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.

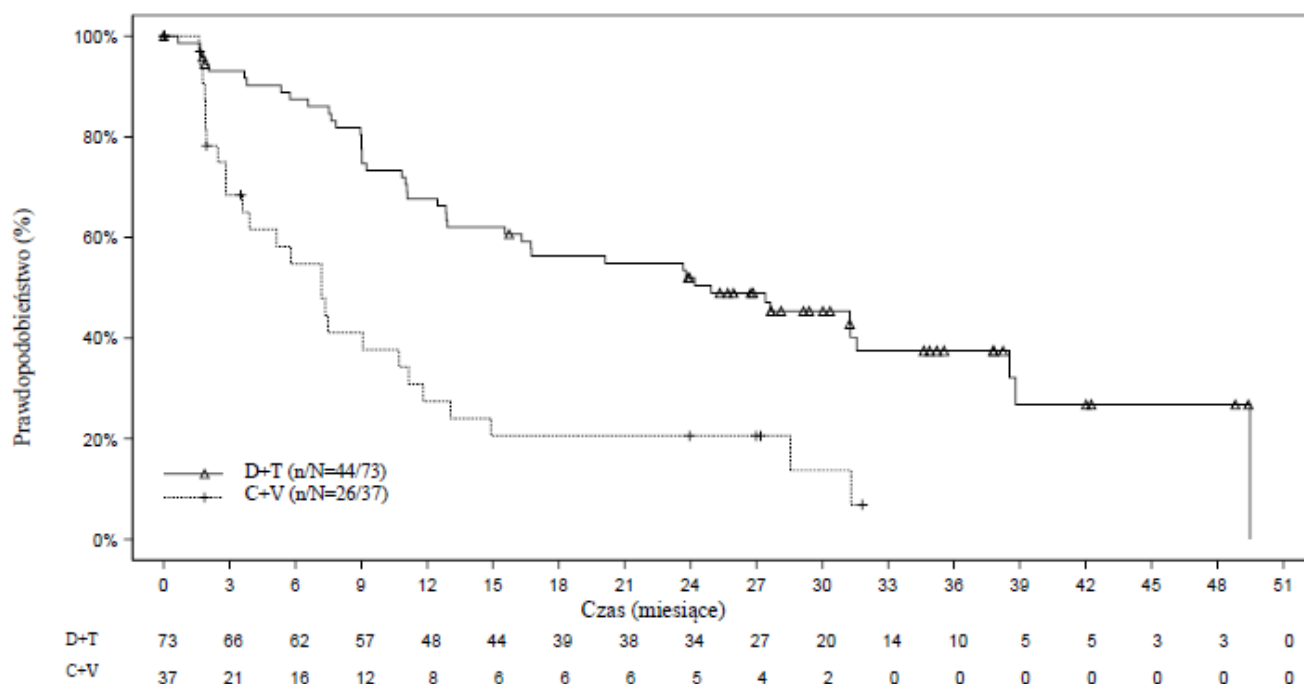
#### Przeżycie wolne od progresji, PFS

Analiza pierwotna wykazała, że 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, HR=0,31 (95%CI: 0,17; 0,55),  $p<0,001$ , co wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T u pacjentów z LGG, którzy wymagają pierwszej linii leczenia systemowego.

W analizie końcowej, mediana PFS<sup>13</sup> w niezależnej ocenie wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 12,9, 31,6) w ramieniu D+T i 7,2 miesiąca (95% CI: 2,8, 11,2) w ramieniu C+V, HR<sup>14</sup>= 0,36 co wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T u pacjentów z LGG, którzy wymagają pierwszej linii leczenia systemowego.

<sup>13</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=NCT02684058&rank=1&tab=results> [dostęp: 15.01.2025]

<sup>14</sup> ChPL Spexotras [dostęp: 15.01.2025]



**Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera PFS na podstawie niezależnej oceny i przy użyciu kryteriów RANO, populacja FAS-L (wszyscy pacjenci), analiza końcowa**

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie CHPL Spexotras [dostęp: 15.01.2025].

Wysoka liczba pacjentów została oceniana. Głównym powodem oceniania był 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 + Trametynib (N=73); n (%) | Karboplatyna + Winkrystyna (N=37); n (%) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Liczba ocenzurowanych pacjentów                            | 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 Spexotras, s. 75 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.03.2024].

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.

Zgodnie z danymi z clinicaltrials.gov przy dłuższej obserwacji mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 46 miesięcy (95%CI: 38,6; NA) w grupie interwencji i 30,8 miesięcy (95%CI: 7,0; NA) w grupie komparatora, gdzie NA – oznacza niemożliwy do oszacowania zakres.

#### 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);<br>(95% CI: 34,8; 58,6) | 4 (10,8);<br>(95%CI: 3,0; 25,4)   | 7,19;<br>(95% CI: 2,3; 22,4)                  | <0,001                 |
| Odsetek korzyści klinicznych (CBR) – (CR+PR+SD <sup>5</sup> ) | 63 (86,3);<br>(95%CI: 76,2; 93,2)  | 17 (45,9);<br>(95%CI: 29,5; 63,1) | 7,41;<br>(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 Spexotras, s. 73 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.03.2024].

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.

Cytując zaktualizowany ChPL Spexotras: „W chwili przeprowadzania analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji: 39,0 miesięcy) wartość ORR na podstawie niezależnej oceny wyniosła 54,8% w grupie D+T i 16,2% w grupie C+V z ilorazem szans wynoszącym 6,26”.

#### Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR – według Badacza

Analiza pierwotna wykazała, że 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.

W analizie końcowej<sup>15</sup> wykazano, że ORR w ramieniu D+T w ocenie badacza wyniósł 58,9 (95% CI: 46,8; 70,3)% a w grupie komparatora 18,9 (95%CI: 8,0; 35,2) %.

#### 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.

W analizie końcowej<sup>16</sup> wykazano, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 30,0 (95%CI: 16,6; NA) miesięcy w grupie D+T oraz 19,4 (95%CI: 6,6; NA) miesięcy w grupie C+V.

#### Czas do odpowiedzi, TTR

<sup>15</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=NCT02684058&rank=1&tab=results> [dostęp: 15.01.2025]

<sup>16</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=NCT02684058&rank=1&tab=results> [dostęp: 15.01.2025]



Korzystając ze statystyk opisowych, wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR) mediana TTR według niezależnego przeglądu 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).

Analiza końcowa<sup>16</sup> wykazała, że mediana TTR w niezależnej ocenie wyniosła 11,0 (95%CI: 6,0; NA) miesiąca w grupie D+T i nie oznaczono jej dla grupy komparatora z uwagi na niewystarczającą liczbę pacjentów z określonymi zdarzeniami.

### 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 niezależnym przeglądem (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 niezależnego przeglądu (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 niezależnego przeglądu (kryteria RANO 2017), a mediana PFS wyniosła 16,4 miesiące (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 Spexotras, s. 95 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.03.2024].

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 ciężkim 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 ALAT [5,5%] i zmniejszenia liczby neutrofilii [5,5%], oraz zaburzenia układu nerwowego (n=9 [12,3%], z omdleniami [4,1%] i wodogłowie [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 trametinib 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 neutrofilów (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 trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością  $\geq 20\%$ ) były: gorączka (70%), wysypka (49%), ból głowy (47%), wymioty (40%), uczucie zmęczenia (36%), suchość skóry (35%), biegunka (34%), krwotok (34%), nudności (29%), trądzikopodobne zapalenie skóry (29%), ból brzucha (28%), neutropenia (26%), kaszel (24%) i zwiększona aktywność aminotransferaz (22%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (11%), 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 trametynibem w postaci tabletek i dabrafenibem w postaci kapsułek: rak płaskonabłonkowy skóry, rogowacenie łojotokowe, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), obrzęk limfatyczny, suchość w jamie ustnej, rogowacenie słoneczne, niewydolność nerek (często), czerniak, brodawka starcza, sarkoidoza, chorioretinopatia, nieinfekcyjne zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek, niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rhabdomyoliza (niezbyt często), perforacja przewodu pokarmowego, limfohistiocytoza hemofagocytarna (rzadko), zespół rozpadu guza, 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 2,3 lat.

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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

**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, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                        |
| 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                                                              | Odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Często                                                                      | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia*                                                                                                                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                              | Blok przedsionkowo-komorowy <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bardzo często                                                               | Krwotok* <sup>6</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>7</sup> , suchość skóry* <sup>8</sup> , świąd, wysypka* <sup>9</sup> , rumień                                                                                                                             |
| Często                                                                      | Uogólnione złuszczone zapalenie skóry* <sup>10</sup> , łysienie, erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skórna, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie, nadwrażliwość na światło* <sup>11</sup> |
| Niezbyt często                                                              | Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, 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>12</sup>                                                                                                                                                                                                      |

| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardzo często                               | Gorączka*, uczucie zmęczenia* <sup>13</sup> , zwiększenie masy ciała                                                                                                                                   |
| Często                                      | Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna                                                                                                              |
| Badania diagnostyczne                       |                                                                                                                                                                                                        |
| Bardzo często                               | Zwiększenie aktywności aminotransferaz* <sup>14</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.

<sup>1</sup> zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła;

<sup>2</sup> neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną;

<sup>3</sup> zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;

<sup>4</sup> zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki;

<sup>5</sup> blok przedsionkowo-komorowy obejmuje blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia;

<sup>6</sup> krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwimocz, 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;

<sup>7</sup> trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy;

<sup>8</sup> suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię;

<sup>9</sup> wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową;

<sup>10</sup> uogólnione złuszczenia zapalenia skóry obejmuje złuszczenie skóry i złuszczące zapalenie skóry;

<sup>11</sup> nadwrażliwość na światło obejmuje reakcję na nadwrażliwość na światło i oparzenie słoneczne;

<sup>12</sup> skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową;

<sup>13</sup> uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię;

<sup>14</sup> zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Spexotras [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.03.2024 i 15.01.2025]

## Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>17</sup>, na dzień 15.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Spexotras.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>18</sup> na dzień 15.01.2025 r. nie odnotowano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spexotras. Odnaleziono jednak informacje o stosowaniu substancji czynnej: trametynib (solwat z dimetylosulfotlenkiem). W bazie FAERS w grupie wiekowej 2 miesiące – 17 lat zidentyfikowano 302 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa trametynibu, z czego 164 (54,3%) dotyczyło ciężkich przypadków, w tym 36 zgonów (11,9% wszystkich przypadków w tej grupie wiekowej). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (152), w tym m.in. stosowanie off-label (60), zastosowanie produktu leczniczego w niezatwierdzonym wskazaniu (56), problem użycia produktu (26);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (89), w tym m.in. wysypka (38), trądzik (11), sucha skóra (10);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (83), w tym m.in. gorączka (27), śmierć (17), zmęczenie (16).

W tej samej bazie dane niezależne od wieku pacjenta pokazują, że zarejestrowano 15 245 zgłoszeń, w tym 9 780 ciężkich i 3 775 przypadków zgonów. Najwięcej powikłań dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejsc podania (8 393 – m.in. śmierć, gorączka, zmęczenie), zaburzeń żołądka i jelit (2 967 – m.in. nudności, biegunka, wymioty) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2 660 – m.in. wysypka, świąd, trądzik).

W bazie EudraVigilance<sup>19</sup> do dnia 12.01.2025 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych dla leku Spexotras, natomiast odnotowano 8 377 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej trametynib, w tym 350 przypadków u dzieci i młodzieży do 17 roku życia łącznie. Najczęstsze z nich dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (3 735, w tym 111 u dzieci), w tym m.in. gorączka (1776/ 26 u dzieci), śmierć (574/ 7 u dzieci), zmęczenie (375/ 8 u dzieci);

<sup>17</sup> <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 15.01.2025].

<sup>18</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2025].

<sup>19</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2025].

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (2 079, w tym 72 u dzieci), w tym m.in. progresja nowotworu złośliwego (1335/ 41 u dzieci), czerniak złośliwy z przerzutami (251/ 2u dzieci), przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (392/ 3 u dzieci);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (1 422, w tym 124 u dzieci), w tym m.in. wysypka (521/ 28 u dzieci), świąd (94/ 6 u dzieci), trądzik (50/ 8 u dzieci), sucha skóra (73/ 20 u dzieci);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1 165, w tym 174 u dzieci), w tym m.in. stosowanie off-label (203/ 43 u dzieci), zastosowanie produktu leczniczego w niezatwierdzonym wskazaniu (579/ 78 u dzieci), problem użycia produktu (81/ 54 u dzieci).

W bazie VigiAccess<sup>20</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 15.01.2025 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych dla leku Spexotras. Odnaleziono natomiast 21 517 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej trametynib, w tym 783 odnoszących się do grupy wiekowej 0-17 lat łącznie. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (24%, 10 769 ADRs), w tym m.in. gorączka (4 047), śmierć (2576), zmęczenie (1 464);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (9%, 3 939 ADRs), w tym m.in. wysypka (1 612), świąd (357), sucha skóra (256);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (7%, 3 214 ADRs), w tym m.in. progresja nowotworu złośliwego (1 755), czerniak złośliwy z przerzutami (524), przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (386).

## 6.3 Podsumowanie 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 + trametynib) nie odnotowano żadnych zgonów, a w ramieniu chemioterapii C+V odnotowano 1 zgon. Analiza końcowa (z medianą czasu obserwacji: 39,0 miesiące) nie wykazała dodatkowych zgonów w żadnej z grup.

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, 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. W analizie końcowej, mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 12,9, 31,6) w ramieniu D+T i 7,2 miesiąca (95% CI: 2,8, 11,2) w ramieniu C+V, HR=0,36.

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. W chwili przeprowadzania analizy końcowej (mediana czasu trwania obserwacji: 39,0 miesiące) wartość ORR na podstawie niezależnej oceny wyniosła 54,8% w grupie D+T i 16,2% w grupie C+V z ilorazem szans wynoszącym 6,26.

<sup>20</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2025].

---

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. W analizie końcowej wykazano, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 30,0 (95%CI: 16,6; NA) miesięcy w grupie D+T oraz 19,4 (95%CI: 6,6; NA) miesięcy w grupie C+V.

Bazując na statystykach opisowych, wśród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR) mediana TTR w niezależnej ocenie wyniosła 3,6 miesiąca (zakres: 1,6-13,0) w ramieniu interwencji (D+T) i 3,8 miesiąca (zakres: 3,7-5,3) w ramieniu komparatora (C+V). Analiza końcowa wykazała, że mediana TTR w niezależnej ocenie wyniosła 11,0 (95%CI: 6,0; NA) miesiąca w grupie D+T i nie oznaczono jej dla grupy komparatora z uwagi na niewystarczającą liczbę pacjentów z określonymi zdarzeniami.

#### **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 (11%), 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 Spexotras w grupie wiekowej 0-17 lat nie wykazała żadnych komunikatów bezpieczeństwa, jednak dla substancji czynnej trametynib odnotowano przypadki działań niepożądanych, w tym zgony. Najczęściej odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (m.in. gorączka, śmierć, zmęczenie), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (m.in. wysypka, trądzik, świąd), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy; m.in. progresja nowotworu, czerniak złośliwy, przerzuty do OUN), a także urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (m.in. stosowanie off-label).



## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia dotyczące interwencji

- Lek Spexotras przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Produkt leczniczy Spexotras jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zalecaną dawkę produktu leczniczego Spexotras stosowaną raz na dobę ustala się na podstawie masy ciała:

| Masa ciała* | Zalecana dawka                                              |                              |
|-------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|
|             | Objętość roztworu doustnego (ml)<br>przyjmowana raz na dobę | odpowiadająca mg trametynibu |
| 8 kg        | 6 ml                                                        | 0,30 mg                      |
| 9 do 10 kg  | 7 ml                                                        | 0,35 mg                      |
| 11 kg       | 8 ml                                                        | 0,40 mg                      |
| 12 do 13 kg | 9 ml                                                        | 0,45 mg                      |
| 14 do 17 kg | 11 ml                                                       | 0,55 mg                      |
| 18 do 21 kg | 14 ml                                                       | 0,70 mg                      |
| 22 do 25 kg | 17 ml                                                       | 0,85 mg                      |
| 26 do 29 kg | 18 ml                                                       | 0,90 mg                      |
| 30 do 33 kg | 20 ml                                                       | 1 mg                         |
| 34 do 37 kg | 23 ml                                                       | 1,15 mg                      |
| 38 do 41 kg | 25 ml                                                       | 1,25 mg                      |
| 42 do 45 kg | 28 ml                                                       | 1,40 mg                      |
| 46 do 50 kg | 32 ml                                                       | 1,60 mg                      |
| ≥51 kg      | 40 ml                                                       | 2 mg                         |

\*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 dabrafenibu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, punkty „Dawkowanie” i „Sposób podawania”, w których podano wskazówki dotyczące dawkowania dabrafenibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Spexotras.

- Do obliczeń szacowanych kosztów przyjęto średnią masę ciała pacjenta równą 43,02 kg – zgodnie z danymi z EPAR Spexotras.
- Jako że produkt leczniczy Spexotras przyjmowany jest w skojarzeniu z dabrafenibem, w kosztach uwzględniono również lek Finlee (dabrafenib), który przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Finlee: „Zalecaną dawkę produktu leczniczego Finlee stosowaną dwa razy na dobę ustala się na podstawie masy ciała:



| Masa ciała* | Zalecana dawka<br>(mg dabrafenibu)<br>przyjmowana dwa razy<br>na dobę | Zalecana dawka<br>(liczba tabletek 10 mg) przyjmowana<br>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                                                                        |

\*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.

- Na czas pobierania danych (20.06.2024 r.) dostępna była cena leku Spexotras w bazie [redacted]. Jedynie [redacted] lek nie jest refundowany. Wybrano cenę najniższą – obowiązującą [redacted] za 1 butelkę 180 ml leku w dawce 0,05 mg/ml. W związku z tym, że podana cena jest ceną hurtową netto, do ostatecznych wyliczeń ceny za 1 mg substancji czynnej trametynib wykorzystano marżę hurtową dla rynku polskiego, czyli 8%.
- Cena leku Finlee również była dostępna w bazie [redacted]. Wybrano cenę najniższą, pochodzącą z [redacted] za opakowanie 420 tabletek w dawce 10 mg dabrafenibu. W związku z tym, że podana cena jest ceną hurtową netto, do ostatecznych wyliczeń ceny za 1 mg substancji czynnej dabrafenib wykorzystano marżę hurtową dla rynku polskiego, czyli 8%.
- Do przeliczenia ceny leku Spexotras z waluty lokalnej, czyli [redacted], na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 25.06.2024 r.
- Do przeliczenia ceny leku Finlee z waluty lokalnej, czyli [redacted], na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 25.06.2024 r.
- Oszacowano roczny koszt terapii produktem leczniczym Spexotras (trametynib) w skojarzeniu z Finlee (dabrafenib) oraz koszt roczny terapii komparatorem, czyli chemioterapią: karboplatyna + winkrystyna.
- W kosztach terapii uwzględniono koszty substancji czynnych, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

### 7.2.2. Założenia dotyczące komparatora

- Koszt jednostkowy karboplatyny oraz winkrystyny do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>21</sup>. Koszt 1 mg substancji czynnej – karboplatyny - wynosi ok. 0,30 PLN, a winkrystyny - ok. 38,04 PLN.
- Przyjęto, że chemioterapię karboplatyną i winkrystyną przyjmowano wg schematu przedstawionego w EPAR Spexotras, tzn.:
  - Karboplatyna podawana co tydzień w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w tygodniach od. 1.-4. Oraz 7.-10.
  - Winkrystyna podawana w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup>, co tydzień przez 10 tygodni.
  - Następnie 8 cykli (6-tygodniowych) chemioterapii podtrzymującej: każdy cykl składał się z 4 cotygodniowych dawek karboplatyny i 3 cotygodniowych dawek winkrystyny, podawanej jednocześnie z pierwszymi 3 tygodniami karboplatyny.

<sup>21</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

- Do obliczenia dawki chemioterapii przyjęto założenie, że średnia masa ciała pacjenta wynosi ok. 43 kg a średni wzrost pacjenta (w wieku 9 lat) wynosi ok. 145 cm<sup>22</sup> – założenia zgodne są z charakterystyką pacjentów w EPAR Spexotras.
- W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

7.2.3. Dane wejściowe

Tabela 17. Założenia dla określenia kosztów interwencji – trametynib + dabrafenib

| Założenie                                             | Wartość | Źródło                                            |
|-------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| Średni kurs NBP za 1 [ ] [PLN]                        | [ ]     | Tabela nr 122/A/NBP/2024 z dnia 2024-06-25        |
| Średni kurs NBP za 1 [ ] [PLN]                        | [ ]     | Tabela nr 122/A/NBP/2024 z dnia 2024-06-25        |
| Cena Spexotras (trametynib) za 180 ml, 0,05 mg/ml [ ] | [ ]     | [ ]                                               |
| Cena Finlee (dabrafenib) za 420 tabletek 10 mg [ ]    | [ ]     | [ ]                                               |
| Cena za 1 mg trametynibu [ ]                          | [ ]     | Przeliczone na podstawie [ ]                      |
| Cena za 1 mg dabrafenibu [ ]                          | [ ]     | Przeliczone na podstawie [ ]                      |
| Cena hurtowa brutto za 1 mg trametynibu [PLN]         | [ ]     | Przeliczone na podstawie [ ] oraz kursu walut NBP |
| Cena hurtowa brutto za 1 mg dabrafenibu [PLN]         | [ ]     | Przeliczone na podstawie [ ] oraz kursu walut NBP |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 18. Dane wejściowe do oszacowania kosztów komparatora – karboplatyna oraz winkrystyna

| Nazwa        | Postać                                         | Dawka na podanie [j.m.] | Dawka na podanie* [mg] | Cena za 1 mg [PLN] |
|--------------|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
| karboplatyna | Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji | 175 mg/m <sup>2</sup>   | 281                    | 0,30               |
| winkrystyna  | Roztwór do wstrzykiwań                         | 1,5 mg/m <sup>2</sup>   | 2                      | 38,04              |

\*dawka na podanie [mg] – obliczona za pomocą wzoru Haycooka z wykorzystaniem odpowiednich założeń  
 Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia<sup>23</sup> z dnia 18.12.2025 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.2.4. Wyniki

Tabela 19. Oszacowanie kosztów rocznej terapii z wykorzystaniem trametynibu i dabrafenibu

| Substancja czynna                | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w roku | Dawka całkowita w roku [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt roczny terapii [PLN] |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| 1                                | 2                     | 3                    | 4                   | 5=2x3x4                     | 6                  | 7=5x6                      |
| Leczenie podstawowe – 10 tygodni |                       |                      |                     |                             |                    |                            |
| trametynib                       | 1,4                   | 1                    | 365                 | 511                         | [ ]                | [ ]                        |
| dabrafenib                       | 110                   | 2                    | 365                 | 80 300                      | [ ]                | [ ]                        |

<sup>22</sup>Dane z GUS <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/wzrost-osob-w-wieku-0-14-lat,25.1.html> [dostęp: 26.06.2024]  
<sup>23</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

| Substancja czynna | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w roku | Dawka całkowita w roku [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt roczny terapii [PLN] |
|-------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| 1                 | 2                     | 3                    | 4                   | 5=2x3x4                     | 6                  | 7=5x6                      |
| RAZEM:            |                       |                      |                     |                             |                    |                            |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 20. Oszacowanie rocznych kosztów terapii z wykorzystaniem karboplatyny i winkrystyny**

| Substancja czynna                         | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt terapii [PLN] |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| 1                                         | 2                     | 3                    | 4                            | 5=2x3x4                        | 6                  | 7=5x6               |
| <b>Leczenie podstawowe – 10 tygodni</b>   |                       |                      |                              |                                |                    |                     |
| karboplatyna                              | 231                   | 8                    | 1                            | 1 848                          | 0,30               | 554,40              |
| winkrystyna                               | 2                     | 10                   | 1                            | 20                             | 38,04              | 760,80              |
| RAZEM:                                    |                       |                      |                              |                                |                    | <b>1 315,20</b>     |
| <b>Leczenie podtrzymujące - 6 tygodni</b> |                       |                      |                              |                                |                    |                     |
| karboplatyna                              | 231                   | 6                    | 7*                           | 6468                           | 0,30               | 1 940,40            |
| winkrystyna                               | 2                     | 6                    | 7*                           | 42                             | 38,04              | 1 597,68            |
| RAZEM:                                    |                       |                      |                              |                                |                    | <b>3 538,08</b>     |
| SUMA (koszt całej terapii):               |                       |                      |                              |                                |                    | <b>4 853,28</b>     |

\*liczba cykli zmniejszona do 7 w stosunku do zakładanego schematu leczenia z uwagi na wyliczenie kosztów rocznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 21. Szacunkowa różnica kosztów terapii dla interwencji i komparatora w zależności od ceny leku.**

| Wariant                | Interwencja [PLN]: | Komparator [PLN]: | Różnica kosztów [PLN] |
|------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Minimalny (-20% ceny)  |                    | 4 853             |                       |
| Średni                 |                    | 4 853             |                       |
| Maksymalny (+20% ceny) |                    | 4 853             |                       |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## PODSUMOWANIE

Oszacowany koszt rocznej terapii trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem na jednego pacjenta wynosi [redacted]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 5 tys. PLN. Oznacza to, że koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

W wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Spexotras (trametynib) w skojarzeniu z dabrafenibem wyniósł ok. [redacted] (vs. ok. 4 tys. PLN dla komparatora), a w wariantcie maksymalnym ok. [redacted] (dla komparatora ok. 6 tys.PLN).

### Uwagi analityków:

W związku z tym, że komparatorem dla leczenia glejaka o niskim stopniu złośliwości dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem była chemoterapia karboplatyną i winkrystyną w określonym schemacie obejmującym 58 tygodni zdecydowano się podać zestawienie kosztów leczenia w tym okresie.

Tabela 22. Zestawienie kosztów terapii dabrafenibem z trametynibem vs. karboplatiną i winkrystyną w okresie 58 tygodni, czyli okresie odpowiadającym pełnemu schematowi zastosowanej chemioterapii

| Substancja czynna                  | Dawka na podanie [mg] | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [mg] | Cena za 1 mg [PLN] | Koszt terapii [PLN] |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| 1                                  | 2                     | 3                    | 4                            | 5=2x3x4                        | 6                  | 7=5x6               |
| trametynib                         | 1,4                   | 1                    | 406                          | 568,40                         |                    |                     |
| dabrafenib                         | 110                   | 2                    | 406                          | 89 320,00                      |                    |                     |
| RAZEM:                             |                       |                      |                              |                                |                    |                     |
| Leczenie podstawowe – 10 tygodni   |                       |                      |                              |                                |                    |                     |
| karboplatyna                       | 231                   | 8                    | 1                            | 1 848                          | 0,30               | 554,40              |
| winkrystyna                        | 2                     | 10                   | 1                            | 20                             | 38,04              | 760,80              |
| RAZEM:                             |                       |                      |                              |                                |                    | 1 315,20            |
| Leczenie podtrzymujące – 6 tygodni |                       |                      |                              |                                |                    |                     |
| karboplatyna                       | 231                   | 6                    | 8                            | 7392                           | 0,30               | 2 217,60            |
| winkrystyna                        | 2                     | 6                    | 8                            | 48                             | 38,04              | 1 825,92            |
| RAZEM:                             |                       |                      |                              |                                |                    | 4 043,52            |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

## PODSUMOWANIE

Koszt leczenia 1 pacjenta dabrafenibem i trametynibem w okresie 58 tygodni wynosi , a koszt leczenia z wykorzystaniem komparatora wynosi ok. 5,4 tys. PLN. Koszty z zastosowaniem ocenianej technologii , zatem koszty leczenia komparatorem. W stosunku do kosztów rocznych, w przypadku ocenianej interwencji jest to różnica ok. , a w przypadku komparatora ok. 500 PLN.

## 7.3. 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>24</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>25</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>26</sup>. Horyzont dożywny 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.

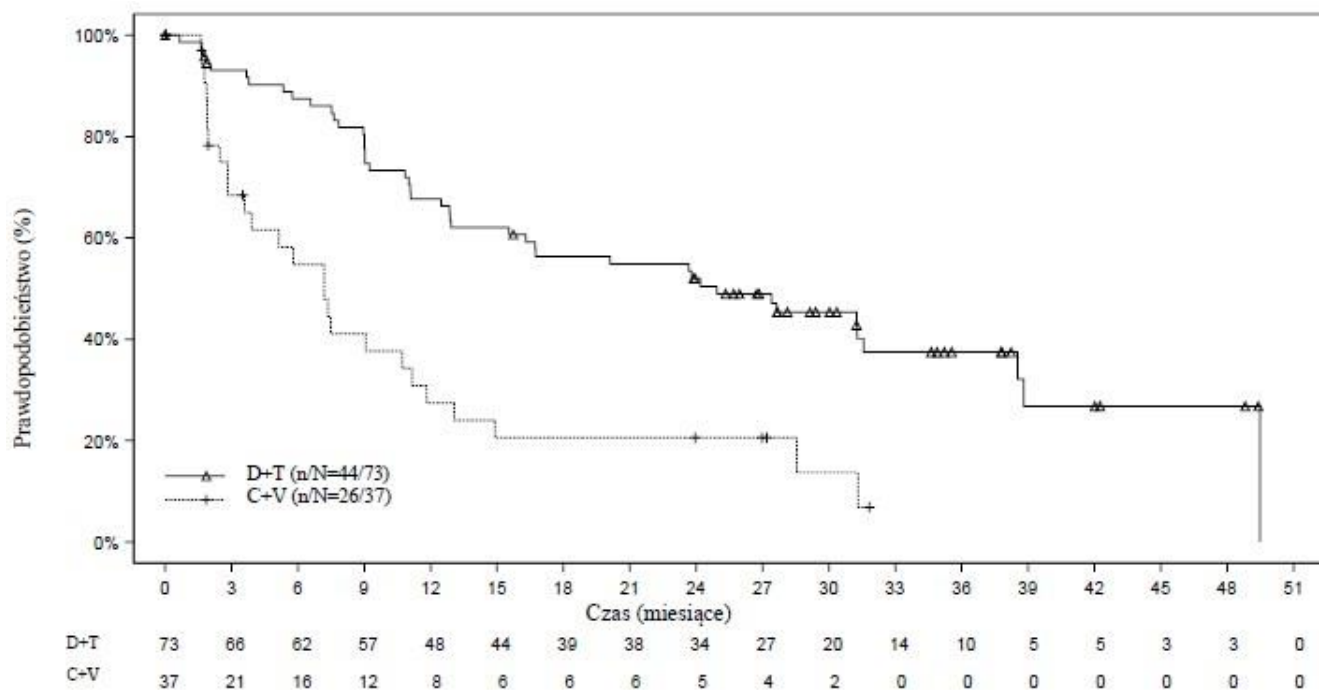
#### 7.3.3. Dane wejściowe

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>24</sup> A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 21.01.2024].

<sup>25</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>26</sup> Jackson 2016



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

Źródło: ChPL Spexotras, s. 20 [dostęp:2001.2025]

#### 7.3.4. Wyniki

##### Analiza kliniczna

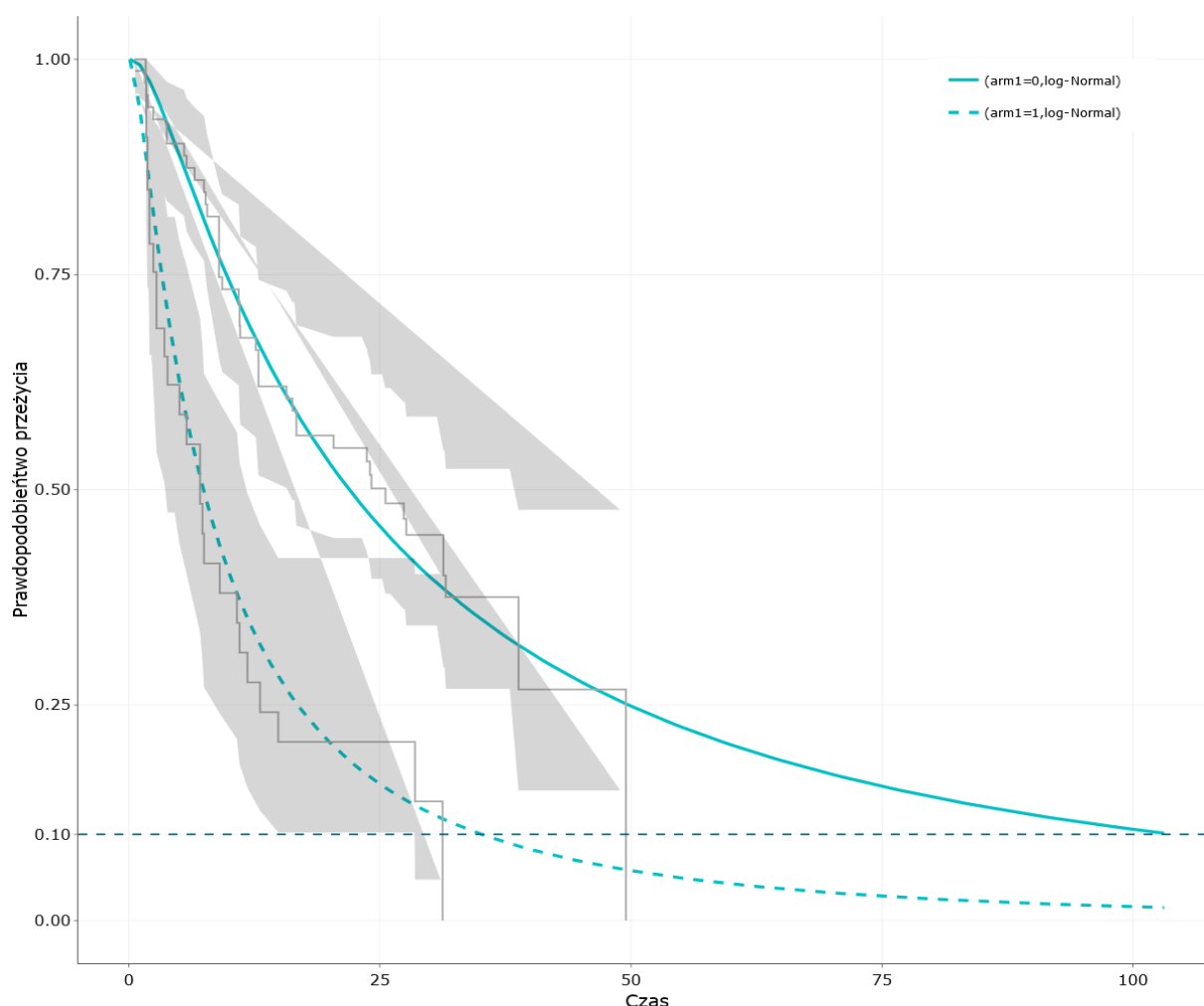
**Tabela 23. Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywnym ( $\tau=104$ ) przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego dla kohorty LGG.**

|                     | RMST  | 0.95 LCI | 0.95 UCI |
|---------------------|-------|----------|----------|
| RMST arm 0 [msc]    | 34,52 | 26,97    | 43,26    |
| RMST arm 1 [msc]    | 14,38 | 9,31     | 22,03    |
| $\Delta$ RMST [msc] | 20,14 | 17,66    | 21,23    |
| LY [lata]           | 1,68  | 1,47     | 1,77     |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

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





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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

### Podsumowanie

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

- w wariancie optymistycznym: **2,83** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,68** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,41** 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 leku Spexotras we wskazaniu: w skojarzeniu z dabrafenibem 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 11.03.2024 i aktualizowano w dniu 17.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Spexotras, *trametinib* 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 odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Spexotras.

**Tabela 24. Analizy ekonomiczne dla produktu leczniczego Spexotras (trametinib).**

| Organizacja, rok                                                                                                                        | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównanie                                                                                                                                                                                                                            | Wynik analizy*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b><br><b>Niemcy</b><br><b>2024</b><br><a href="#">Link</a> | <p><b>Populacja:</b> Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego.</p> <p>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.</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 12 miesięcy.</p> <p><b>Źródła danych klinicznych:</b><br/> Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV).<br/> Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego.</p> | Brak                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Koszty roczne:</b><br/> Firma obliczyła roczne koszty leczenia na pacjenta dla terapii skojarzonej (dabrafenib + trametinib) w wysokości od 27 643,78 do 196 280,86 EUR (~118 tys. – 836 tys. PLN).</p> <p><b>Komentarze do analizy:</b><br/> Biorąc pod uwagę dane z Federalnego Urzędu Statystycznego za rok 2017 dla dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 2 lat dolna granica szacowania populacji może być wyższa.<br/> Koszty dodatkowych niezbędnych usług w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (różne badania kontrolne i testy) mogą różnić się od informacji podanych przez firmę.</p> |
| <b>Tandvards-och Lakemedelsformansverket, TLV, 2024, Szwecja</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025]                        | <p><b>Populacja:</b> Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego.</p> <p>Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali co najmniej jedną</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>LGG:</b><br/> karboplatyna + winkrystyna</p> <p><b>HGG:</b><br/> 1. Temozolomid u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją<br/> 2. BSC - najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem</p> | <p><b>LGG:</b><br/> Szacowania firmy: 443 708 SEK/QALY (ok. 164 tys. PLN/QALY)<br/> Szacowania TLV: 737 393 SEK/QALY (ok. 273 tys. PLN/QALY)</p> <p>Analizy wrażliwości pokazują, że założenia dotyczące dyskontowania i czas zaprzestania</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | wcześniejszą radioterapię i/lub chemioterapię.<br><u>Horyzont czasowy</u> : bd<br><u>Dyskontowanie</u> : bd<br><u>Perspektywa</u> : płatnik krajowy<br><u>Źródła danych klinicznych</u> :<br>Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                         | leczenia mają największy wpływ na koszt w przeliczeniu na QALY.<br><br>HGG – szacowania firmy:<br>1. 1,4 mln SEK/QALY (ok. 518 tys. PLN/QALY)<br>2. 1,2 mln SEK/QALY (ok. 444 tys. PLN/QALY)<br>HGG – szacowania TLV:<br>1. 1 416 635 SEK/QALY (ok. 524 tys. PLN/QALY)<br>2. 1 243 180 SEK/QALY (ok. 460 tys. PLN/QALY)<br><br>Analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wynik ma czas zaprzestania leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>National Institute Health and Care, NICE, Wielka Brytania, 2024</b><br><a href="#">Link</a> | <u>Populacja</u> : Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego.<br><br>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.<br><u>Horyzont czasowy</u> : dożywotni<br><u>Dyskontowanie</u> : 3,5%<br><u>Perspektywa</u> : płatnik krajowy NHS/ PSS (ang. <i>Personal Social Services</i> )<br><u>Źródła danych klinicznych</u> : Krajowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. National Health Service, NHS), inne krajowe podmioty, dane literaturowe | LGG: karboplatyna + winkrystyna<br><br>HGG:<br>1. Temozolomid u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją<br>2. BSC - najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem | LGG:<br>ICER: 31 102 GBP/QALY (ok. 157 tys. PLN/QALY)<br>ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 25 918 GBP/ QALY (ok. 130 tys. PLN/QALY)<br><br>HGG:<br>1. ICER: 48 660 GBP/QALY (ok. 245 tys. PLN/QALY)<br>ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 28 624 GBP/ QALY (ok. 144 tys. PLN/QALY)<br>2. ICER: 49 423 GBP/QALY (ok. 249 tys. PLN/QALY)<br>ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 29 072 GBP/ QALY (ok. 146 tys. PLN/QALY)<br><br>Analizy wrażliwości wykazały niższy zakres dla ICER z uwzględnieniem nasilenia choroby:<br>LGG: 11 518 – 33 769 GBP/QALY (ok. 58 tys. – 170 tys. PLN/QALY)<br>HGG:<br>1. 13 670 – 26 391 GBP/QALY (ok. 69 tys. – 133 tys. PLN/QALY)<br>2. 13 732 – 27 132 GBP/QALY (ok. 69 tys. – 137 tys. PLN/QALY)<br><br>W przypadku LGG największy wpływ na wynik ma czas trwania leczenia, a w przypadku HGG przeżycie wolne od progresji. |

\*przyjęto kursy walut wg tab. Nr 012/A/NBP/2025 z dnia 20.01.2025r., <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>: 1 EUR = 4,2587 PLN, 1 SEK = 0,3701 PLN, 1 GBP = 5,0318 PLN;

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

## Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Spexotras.

Niemiecki IQWiG w swojej analizie wykazał roczne koszty leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem ogółem dla populacji dzieci w wieku 1 roku i starszych z glejakiem LGG i HGG mieszczącą się w zakresie około 118 tys. – 836 tys. PLN.

Szwedzki TLV bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego wykazał również swoje wyliczenia ICER dla dwóch wskazań: LGG i HGG. Dla glejaka o niskim stopniu złośliwości w porównaniu z karboplatyną i winkrystyną ICER wg firmy wyniósł ok. 164 tys. PLN/QALY, a wg TLV ok. 273 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla LGG równy ok. 130 tys. PLN/ QALY.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Spexotras we wskazaniu: w skojarzeniu z dabrafenibem 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 – <https://www.cda-amc.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 12.03.2024 r. i aktualizowano dnia 16.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Spexotras, *trametinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych ocen (Walia przyjęła decyzję NICE z Wielkiej Brytanii) oraz 2 w trakcie opracowywania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Spexotras**

| Organizacja<br>rok kraj/region/zasięg<br>link                                                                                         | Wskazanie                                                                                                      | Rekomendacja                                                         | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024, Wielka Brytania</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025] | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat. | Pozytywna                                                            | <p>Dabrafenib z trametynibem jest rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glejaka o niskim stopniu złośliwości (LGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych, którzy wymagają leczenia systemowego</li> <li>• glejaka o wysokim stopniu złośliwości (HGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych po co najmniej 1 radioterapii albo chemioterapii.</li> </ul> <p>Dabrafenib z trametynibem jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z ustaleniami handlowymi - istnieją proste programy zniżkowego dostępu do dabrafenibu i trametynibu dla pacjentów.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wyniki badania klinicznego dla populacji LGG pokazały, że czas do pogorszenia stanu zdrowia jest dłuższy u osób otrzymujących dabrafenib i trametynib niż u osób otrzymujących chemioterapię.</p> <p>Biorąc pod uwagę stopień nasilenia choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym stosowanie dabrafenibu i trametynibu jest zalecane.</p> |
| <b>All Wales Medicine Strategy Group, AWSMG, 2024, Walia,</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025]                         | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat. | Pozytywna - odstąpiono od oceny własnej z uwagi na rekomendację NICE | Przyjęto rekomendację NICE dot. tego wskazania: <a href="#">TA977: Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 year and over</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Organizacja<br>rok kraj/region/zasięg<br>link                                                                                             | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rekomendacja    | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Healthcare Improvement Scotland, Scottish Medicines Consortium, SMC, 2024, Szkocja</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025] | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat, którzy wymagają leczenia systemowego.                                                                                                                                                                                                                                                    | W trakcie oceny | <p>Produkt leczniczy Finlee (dabrafenib) został zaakceptowany do stosowania przez NHS Scotland, natomiast Spexotras (trametynib), który jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z dabrafenibem we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>glejaka o niskim stopniu złośliwości (LGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych, którzy wymagają leczenia systemowego,</li> <li>glejaka o wysokim stopniu złośliwości (HGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych po co najmniej 1 radioterapii albo chemioterapii, jest jeszcze przedmiotem oceny.</li> </ul>                            |
| <b>Canada's Drug Agency, CDA, 2024, Kanada</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025]                                            | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat, którzy wymagają leczenia systemowego.                                                                                                                                                                                                                                                    | W trakcie oceny | Planowane spotkanie komisji eksperckiej: marzec 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Haute Autorité de Santé, HAS, 2024, Francja</b><br><a href="#">Link</a><br>[data dostępu: 16.01.2025]                                  | <p>Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego.</p> <p>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.</p> | Pozytywna       | Francuska Rada Przejrzystości stwierdziła, że korzyści kliniczne ze stosowania dabrafenibu z trametynibem w ocenianych wskazaniach są znaczące, dlatego wydała pozytywną opinię w sprawie uwzględnienia obu leków w obu wskazaniach w wykazie leków objętych refundacją dla pacjentów ambulatoryjnych i w wykazie leków objętych refundacją dla pacjentów hospitalizowanych.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gemainsamer Bundesausschuss, G-BA, 2024, Niemcy</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 17.01.2025]                                    | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pozytywna       | <p>Na posiedzeniu w dniu 17 października 2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), dodając substancję trametynib do załącznika XII.</p> <p>Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci bez wcześniejszego leczenia LGG – dowody przemawiające za znaczną dodatkową korzyścią;</li> <li>pacjenci z wcześniejszym leczeniem LGG – niewymierne dodatkowe korzyści, ponieważ baza dowodów naukowych nie pozwala na ich kwantyfikację.</li> </ul>                                                        |
| <b>Tandvards-och Lakemedelsformansverket, TLV, 2024, Szwecja</b><br><a href="#">Link</a><br>[dostęp: 16.01.2025]                          | Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pozytywna       | <p>Szwedzki TLV zdecydował, że dabrafenib z trametynibem będą dofinansowywane i objęte ochroną o wysokich kosztach.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Stopień nasilenia choroby, populacja ograniczona do niewielu pacjentów, którzy nie mają alternatywnego leczenia modyfikującego przebieg choroby oraz wykazana lepsza skuteczność leków zaważyły o akceptacji wyższych kosztów w przeliczeniu na rok życia skorygowanego o jakość (QALY). TLV dodatkowo wyjaśnia, że glejak dziecięcy jest rzadkim nowotworem i istnieje zapotrzebowanie na nowe, skuteczne metody leczenia, które mogą zmniejszyć szkody związane z leczeniem i poprawić jakość życia pacjentów.</p> |

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

## WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Spexotras (trametynib) odnaleziono informację o 5 pozytywnych decyzjach w Wielkiej Brytanii, Walii, Szwecji, Niemczech i Francji. W uzasadnieniach zwracano uwagę na znaczące korzyści kliniczne w stosunku do terapii alternatywnych, a także stopień nasilenia choroby i jej wpływ na jakość i długość życia dzieci z LGG i HGG, co ostatecznie zaważyło o akceptacji wysokich kosztów ocenianej technologii. Odnaleziono również informacje o dwóch trwających ocenach w Szkocji i Kanadzie.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany koszt rocznej terapii trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem na jednego pacjenta wynosi [redacted]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 5 tys. PLN. Oznacza to, że koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

Koszt leczenia 1 pacjenta dabrafenibem i trametynibem w okresie 58 tygodni wynosi [redacted], a koszt leczenia z wykorzystaniem komparatora wynosi ok. 5,4 tys. PLN. Koszty z zastosowaniem ocenianej technologii [redacted] zatem koszty leczenia komparatorem. W stosunku do kosztów rocznych, w przypadku ocenianej interwencji jest to różnica ok. [redacted], a w przypadku komparatora ok. 500 PLN.

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

- w wariancie optymistycznym: 2,83 LY;
- w wariancie oczekiwanym: 1,68 LY;
- w wariancie pesymistycznym: 0,41 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 odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Spexotras.

Niemiecki IQWiG w swojej analizie wykazał roczne koszty leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem ogółem dla populacji dzieci w wieku 1 roku i starszych z glejakiem LGG i HGG mieszczącą się w zakresie około 118 tys. – 836 tys. PLN.

Szwedzki TLV bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego wykazał również swoje wyliczenia ICER. Dla glejaka o niskim stopniu złośliwości w porównaniu z karboplatiną i winkrystyną ICER wg firmy wyniósł ok. 164 tys. PLN/QALY, a wg TLV ok. 273 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla LGG równy ok. 130 tys. PLN/ QALY.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Spexotras (trametynib) odnaleziono informację o 5 pozytywnych decyzjach w Wielkiej Brytanii, Walii, Szwecji, Niemczech i Francji. W uzasadnieniach zwracano uwagę na znaczące korzyści kliniczne w stosunku do terapii alternatywnych, a także stopień nasilenia choroby i jej wpływ na jakość i długość życia dzieci z LGG i HGG, co ostatecznie zaważyło o akceptacji wysokich kosztów ocenianej technologii. Odnaleziono również informacje o dwóch trwających ocenach w Szkocji i Kanadzie.



---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby.
- 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

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

### 8.5. 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.

### 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 Spexotras stosowaną raz na dobę ustala się na podstawie masy ciała od 0,30 mg (masa ciała 8 kg) do 2 mg (masa ciała  $\geq 51$  kg).

- Oczekiwane wydłużenie czasu przeżycia całkowitego OS;
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 24,5;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 54,5;
- 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]: 30;
- Czas do odpowiedzi: oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 11.

## 10. PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

- Bouffet 2023** Bouffet E, Hansford JR, Garre ML et al., *Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations*, N Engl J Med. 2023; 389: 1108-20  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2303815>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2024** All Wales Medicine Strategy Group,  
<https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dabrafenib-finlee-and-trametinib-spexotras/> [dostęp: 16.01.2025]
- 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  
<https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-lgg.pdf> [dostęp: 07.03.2024]
- CDA 2024** Canada's Drug Agency, <https://www.cda-amc.ca/dabrafenib-trametinib-1> [dostęp: 16.01.2025]
- 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  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/> [dostęp: 07.03.2024]
- G-BA 2024** Gemeinsamer Bundesausschuss,  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Trametinib\\_D-1056\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Trametinib_D-1056_BAnz.pdf) [dostęp: 17.01.2025]
- HAS 2024** Haute Autorite de Sante, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/finlee\\_spexotras\\_100724\\_summary\\_ct20655\\_ct20695.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/finlee_spexotras_100724_summary_ct20655_ct20695.pdf) [dostęp: 17.01.2025]
- IQWiG 2024** Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
[https://www.iqwig.de/download/g24-07-und-g24-08\\_dabrafenib-und-trametinib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g24-07-und-g24-08_dabrafenib-und-trametinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf) [dostęp: 16.01.2025]
- NICE 2024** National Institute for Health and Care Excellence  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta977/evidence/committee-papers-pdf-13430212093> – analiza ekonomiczna;  
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA977/chapter/1-Recommendations> – rekomendacje refundacyjne [dostęp: 16.01.2025]
- PTOK 2014** J. Fijuth i wsp., Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 r.  
[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) [dostęp: 07.03.2024]
- SIOPe LGG 2024** K. Ruka, K. Scheinmann, S. Avula et al., European standard clinical practice recommendations for primary pediatric low-grade gliomas, EJC Paediatric Oncology 2024, 4:100169  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772610X2400028X> [dostęp: 16.01.2025]
- SMC 2024** Healthcare Improvement Scotland, Scottish Medicines Consortium,  
<https://scottishmedicines.org.uk/media/8575/dabrafenib-finlee-final-august-2024-for-website.pdf> [dostęp: 16.01.2025]
- TLV 2024** Tandvards-och Lakemedelsformansverket  
[https://www.tlv.se/download/18\\_158aaf7f192711c69bb3cd3e/1729170174576/241017\\_finlee\\_spexotras\\_1328-2024.pdf](https://www.tlv.se/download/18_158aaf7f192711c69bb3cd3e/1729170174576/241017_finlee_spexotras_1328-2024.pdf) [dostęp: 16.01.2025]

### 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 Spexotras** Charakterystyka Produktu Leczniczego Spexotras: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.02.2024 i 15.01.2025]
- EPAR Spexotras** European Public Assessment Report Spexotras: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 21.02.2024].
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków,  
<https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 12.01.2025].
- FAERS** FDA Adverse Event Reporting System, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 12.01.2025].
- GUS** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/wzrost-osob-w-wieku-0-14-lat,25,1.html> [dostęp: 26.06.2024]
- Hauser 2021** 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: 04.03.2024]

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT02124772                       | <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| NCT02684058                       | <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| NCT03975829                       | <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| NCT04201457                       | <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Obwieszczenie MZ                  | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r</a> [dostęp: 16.01.2025]. |
| Study Results                     | <a href="#">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: 07.03.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 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: 12.01.2025].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| VigiAccess                        | WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 12.01.2025].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Wykaz TLI                         | Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-siq.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-siq.pdf</a> [dostęp: 16.01.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Załącznik Zarządzenie 1/2022/DSOZ | do<br>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**

*Spexotras in combination with dabrafenib dispersible tablets 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 26. 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><br/> <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_2014_0807.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.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 rozważać radioterapię po niedoszczętnym wycięciu w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz w przypadkach nieoperacyjnych.</p> <p><u>Glejak naciekający (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><br/> <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><br/> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713532/</a></p>    | <p><u>Medical treatments in children (pediatric LGG)</u></p> <p><i>Various protocols of chemotherapy are currently employed, including the combination of carboplatin and vincristine, vinblastine, and the thioguanine/procarbazine/CCNU/vincristine (TPCV) regimen as the most common options.</i></p> <p><i>In patients with recurrent tumors who are no longer eligible for local treatments, chemotherapy might be warranted, particularly in patients with a good performance status. [IV, C]</i></p> <p><i>Consider targeted therapy with BRAF and/or MEK inhibitors in PAs, PXA, and gangliogliomas when BRAF altered. [III, C]</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>The European Society for Paediatric Oncology, SIOPE LGG Working Group 2024, Europa</b><br/> <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772610X2400028X">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772610X2400028X</a></p>                      | <p><i>In general, surgical resection remains the mainstay of treatment in LGG. When feasible surgical management is guided by anatomical location, demarcation on imaging and histology. (...) If resection is not recommended by an experienced pediatric neurosurgeon, biopsy should always be thoroughly considered for symptomatic tumors excepting NF1-related OPG.(...)</i></p> <p><i>Chemotherapy first-line treatment regimen</i></p> <p><b>Carboplatin-Vincristine regimen</b></p> <p><i>Carboplatin-Vincristine is the most commonly used regimen. The duration of therapy is 81 weeks as per the European schedule, consisting of an induction phase followed by a consolidation phase.</i></p> <p><i>For Carboplatin-vincristine regime details, please refer to the ESCP LGG document (CRCTU-PRT-QCD-001 (siope.eu)).</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | <p><i>Treating physicians should be aware of carboplatin hypersensitivity reaction (HSR) which increases with repeated exposure to carboplatin and reported rates between 6 % and 32 %. Alternative treatment choices to finish first-line treatment are cisplatin/vincristine (A) with cyclophosphamide/ vincristine (B) every 6 weeks [LGG2004 protocol] or a switch to weekly vinblastine monotherapy.</i></p> <p><b>Vinblastine regimen</b></p> <p><i>First-line treatment with Vinblastine is applied until a total duration therapy of 70 weeks. The following should also be taken into consideration:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• Vinblastine monotherapy is used as first-line treatment in several centers internationally, initially in NF1 and older patients.</i></li> <li><i>• The <u>recommended dosage</u> for vinblastine in the published series was 6 mg/m<sup>2</sup> although in almost 70 % of the patients, a reduced dosage was required, due to hematological toxicity.. The proposed starting dosage, although not tested in protocols with published data is 0,17 mg/kg BW or 5 mg/m<sup>2</sup> (max:10 mg/dose) iv push weekly for BSA&lt;0,6 m<sup>2</sup> or BSA≥0.6 m<sup>2</sup> respectively.</i></li> </ul> <p><i>For further details, please refer to the ESCP LGG document (CRCTU-PRT-QCD-001 (siope.eu), and Lassaletta et al. Article.</i></p> <p><b>Targeted therapy</b></p> <p><i>Until recently, targeted therapy as first-line therapy for pLGG was only acceptable in the context of clinical trials. Taking into consideration recently published data regarding <b>dabrafenib plus trametinib</b> for patients with pLGG and BRAF V600 mutations, FDA and EMA have approved the use of this combination as first-line treatment for pediatric patients ≥1 year of age with low-grade glioma and a BRAF V600E mutation requiring systemic therapy. Furthermore, tovorafenib-a type II RAF inhibitor- was recently granted rare pediatric disease designation for the treatment of pLGG harboring activating RAF alteration that disproportionately affects children and is now included in the LOGGIC Firefly 2 trial . Tovorafenib was also granted FDA approval for LGG with RAF alteration relapsing after first-line therapy. It should be highlighted that the main unknown issues of targeted treatments remain optimal duration as well as potentially unknown very late effects, thus, additional studies are required.</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>                                          |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

## Populacja

- 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 dabrafenibem lub do stosowania 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, w skojarzeniu z dabrafenibem.

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 27. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji czynnej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem

| 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<br>NCT04201457                                                    | I/II | Rekrutuje               | 2 lub kolejna  | 17.01.2020       | 19.01.2024          | 30.06.2029       | 75               | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04201457?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=4">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04201457?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=4</a> | z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.06.2029 |
| 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<br>NCT02684058 | II   | Zakończone              | 1              | 28.12.2017       | 23.08.2021          | 28.04.2023       | 151              | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02684058?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=7">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02684058?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=7</a> | 31.07.2021 <sup>2</sup>                                    |
| bd*     | Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study<br>NCT03975829                                                                                                                          | IV   | Rekrutuje               | Kontynuacja 1  | 04.11.2019       | 28.02.2024          | 20.07.2026       | 250              | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03975829?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=8">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03975829?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=8</a> | z momentem zakończenia badania przewidywanym na 20.07.2026 |



| Pivotal | Nazwa badania                                                                                                                                                                                                                                                                     | Faza      | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji                                                                                                                                                                                                                                       | Data publikacji wyników                            |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 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<br><br>NCT02124772 | I oraz II | Zakończone              | 2 lub kolejna  | 15.01.2015       | 14.07.2021          | 29.12.2020       | 139              | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02124772?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=13">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02124772?term=trametinib&amp;cond=glioma&amp;draw=1&amp;rank=13</a> | 14.11.2022 <sup>1</sup><br>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: 05.03.2024].

## 11.5. Strategie wyszukiwania

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Spexotras w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)**

| 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" | 2 232 383       |
| #2 | trametinib OR trametinib dimethyl sulfoxide                                                                                                      | 2 624           |
| #3 | trametinib plus dabrafenib combination therapy OR in combination with dabrafenib                                                                 | 1 162           |
| #4 | „Spexotras”                                                                                                                                      | 0               |
| #5 | paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine                                            | 3 870 626       |
| #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           | 146 188         |
| #7 | BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600                                                                    | 8 392           |
| #8 | #1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7                                                                                                            | 6               |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Spexotras w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)**

| 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" | 1 855 479       |
| #2 | trametinib OR trametinib dimethyl sulfoxide                                                                                                      | 395             |
| #3 | trametinib plus dabrafenib combination therapy OR in combination with dabrafenib                                                                 | 228             |
| #4 | „Spexotras”                                                                                                                                      | 0               |
| #5 | paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine                                            | 298 145         |
| #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           | 6 950           |
| #7 | BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600                                                                    | 609             |
| #8 | #1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7                                                                                                            | 6               |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

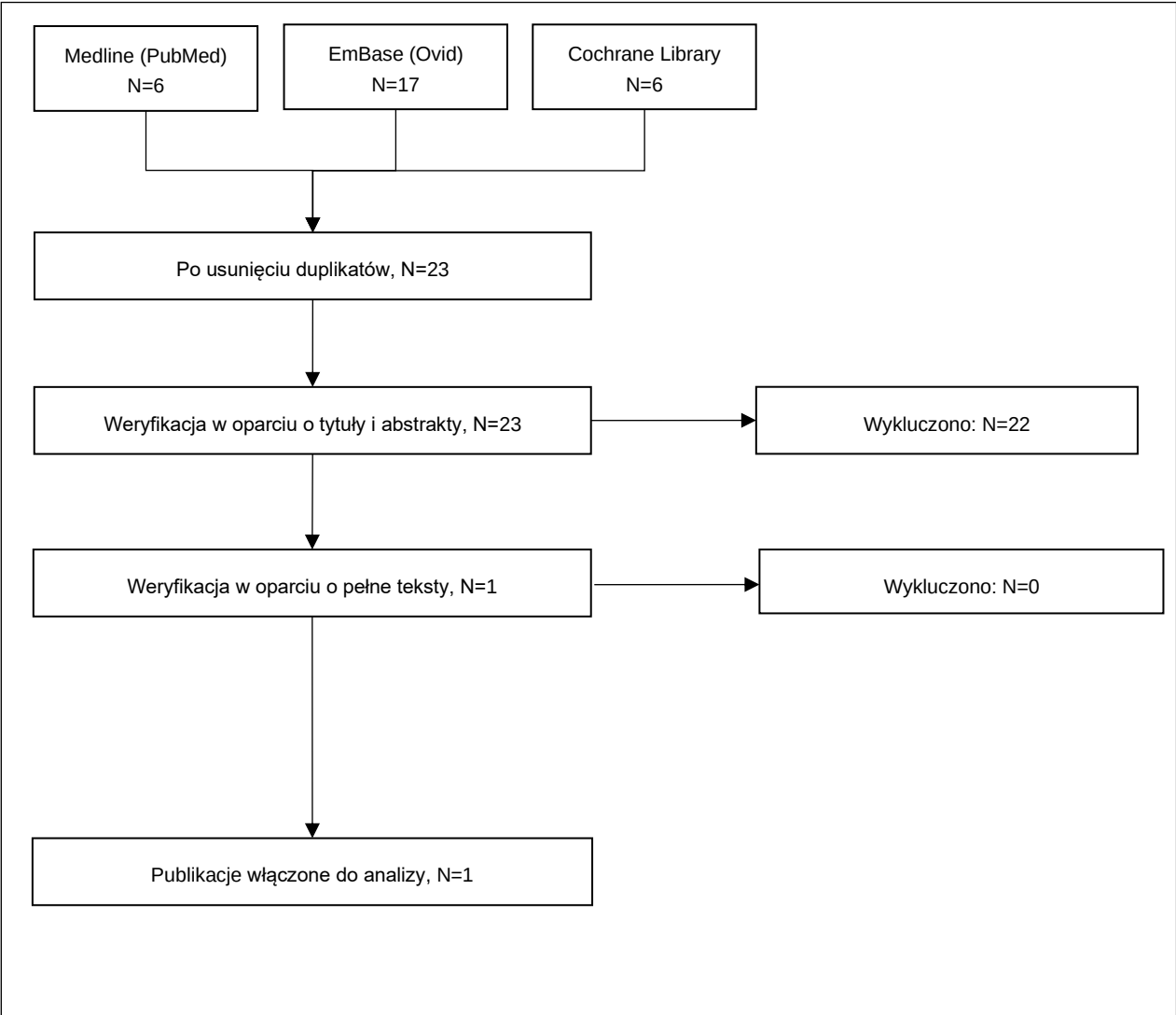
**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Spexotras w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)**

| Nr | Kwerenda                                         | Liczba rekordów |
|----|--------------------------------------------------|-----------------|
| #1 | "random*".af                                     | 2 284 769       |
| #2 | randomized controlled trial.af                   | 1 111 890       |
| #3 | controlled clinical trial.af                     | 435 911         |
| #4 | placebo.af                                       | 473 265         |
| #5 | clinical trials.af                               | 534 209         |
| #6 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5                       | 2 941 328       |
| #7 | (trametinib or trametinib dimethyl sulfoxide).af | 11 031          |
| #8 | dabrafenib.mp. or dabrafenib/                    | 8 592           |
| #9 | „Spexotras”.af                                   | 3               |

| Nr  | Kwerenda                                                                                                                                    | Liczba rekordów |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #10 | #7 and #8                                                                                                                                   | 6 066           |
| #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 | 122 837         |
| #12 | (BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600).af                                                          | 13 003          |
| #13 | (paediatric patients or 1 year and older or children or Pediatric* or Pediatrics or pediatric medicine).af                                  | 2 970 403       |
| #14 | #6 and (#10 or #9) and #11 and #12 and #13                                                                                                  | 17              |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.6. Diagram selekcji publikacji



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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

### 11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

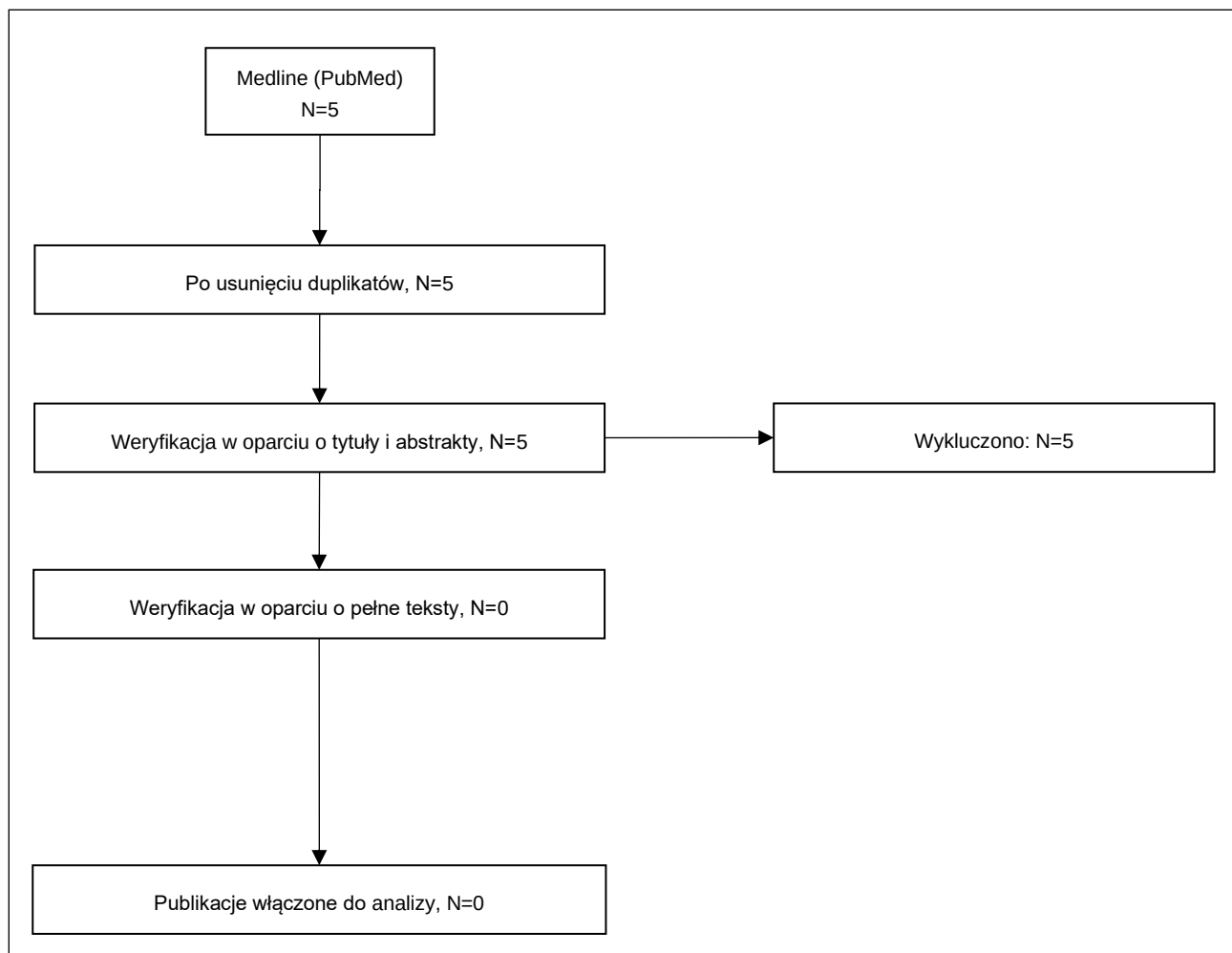
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Spexotras [data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2024/ 20.01.2025]

| Nr | Kwerenda                                                                          | Liczba rekordów |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #1 | (((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) | 1 866 161       |

| Nr | Kwerenda                                                                                                                               | Liczba rekordów |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #2 | (Spexotras) OR (trametinib) OR (trametinib dimethyl sulfoxide)                                                                         | 2 608           |
| #3 | (dabrafenib)                                                                                                                           | 2 060           |
| #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 | 145 898         |
| #5 | (#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)                                                                                                        | 5               |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji analiz HTA



**Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Spexotras**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT