



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

Spexotras (trametynib)

we wskazaniu:

Glejak o wysokim 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.4

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	10
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZ	13
2.1 Informacje podstawowe	13
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	14
2.2.1. Przeciwwskazania.....	14
2.2.2. Diagnostyka	14
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	15
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	17
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	17
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.5 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich	20
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	21
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	23
4.1 Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1. Opis metodyki	23
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	24
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
5.3 Opis badań	26
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	27

5.5	Ocena jakości badań	29
5.5.1.	Ocena jakości badań wg NICE	29
5.5.2.	Opis komparatora.....	29
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	29
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	30
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	30
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	30
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	30
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	31
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	31
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	33
6.3	Podsumowanie siły interwencji	37
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	39
7.1	Dane wejściowe do modelu	39
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	39
7.2.1.	Założenia dotyczące interwencji	39
7.2.2.	Założenia dotyczące komparatora.....	40
7.2.3.	Dane wejściowe	41
7.2.4.	Wyniki	41
7.3.	Model farmakoekonomiczny	42
7.3.1.	Metodyka	42
7.3.2.	Założenia	43
7.3.3.	Dane wejściowe	43
7.3.4.	Wyniki	44
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	50
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	51
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	51
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	51
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	51
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	51
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	51
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	51
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	52
9.1.	Populacja docelowa	52
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	52
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	52
10.	PIŚMIENNICTWO	52

11. ZAŁĄCZNIKI	54
11.1. Fragmenty EPAR	54
11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	55
11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	57
11.3.1. Opinia eksperta klinicznego	57
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	60
11.5. Strategie wyszukiwania	62
11.6. Diagram selekcji publikacji	63
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	63
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	64

WYKAZ SKRÓTÓW

ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
D+T	schemat leczniczy: dabrafenib + trametynib
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	(fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HGG	glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i>)
HLH	limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. <i>haemophagocytic lymphohistiocytosis</i>)
IPD	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LGG	glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i>)
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LY	przewidywane lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RANO	(ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>)
RMST	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	zestaw danych do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
SCAR	ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>)
TAU	czas odcięcia (ang. <i>truncation time</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)

URPL
WHO

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: temozolomid.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto: temozolomid.
 - Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.
2. Siła interwencji (trametynib+dabrafenib):
 - Skuteczność:
 - Mediana OS niedojrzała: 65,9% pacjentów zostało ocenionych, a 14 (34,1%) pacjentów zmarło (w momencie analizy pierwotnej).
 - Znaczna różnica pomiędzy medianą PFS w ocenie badacza (24,0 miesiąca) i w niezależnej ocenie (9,0 miesięcy).
 - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 14 pacjentów (34,1%), a częściową odpowiedź (PR) u 9 pacjentów (22,0%).
 - Mediana DOR wyniosła 27,4 (95%CI:9,2; NA) miesiąca w niezależnej ocenie.
 - Bezpieczeństwo:
 - AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia: 63,4%;
 - SAE: 61%, SAE prowadzące do zgonu: 7,3%;
 - Najczęstsze SAE: ból głowy i gorączka (7,3% każde), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (4,9% każde).
3. Jakość dowodów naukowych
 - Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 6/8 pkt. wg skali NICE.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: brak komparatora/ brak grupy kontrolnej, nieliczna populacja, krótki horyzont czasowy badania, znacząca utrata pacjentów z badania (20 z 41 pacjentów zakończyło badanie w jego trakcie).
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 2 (2–2).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w drugim roku: 16 (11-18) osobo-lat i w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 17 (11–23) osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest wykorzystanie go 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. 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 kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. 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 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 wskazaniu¹.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

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 o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych². HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

Oceniana technologia (dabrafenib/trametynib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego (dziecięcy glejak rozlany wysokiego stopnia złośliwości) jedynie w wytycznych NCCN. Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem. Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemoterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem. Wytyczne nie określają czy zalecenie dotyczy również grupy pediatrycznej. Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym, w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia, jednak nie ma ustalonego schematu chemioterapii. Wytyczne wspominają, że gwiaździaki anaplastyczne i oligodendroglejaki częściej wykazują odpowiedź na leczenie temozolomidem niż glejaki wielopostaciowe. Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. *glioblastoma*, glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym. Wytyczne SIOP zalecają również leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru

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

² Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 12.03.2024]

w przypadku glejaków HGG u dzieci. Kortykosteroidy są zalecane pacjentom z objawowymi nowotworami OUN, a radioterapia jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 2 r.ż. (słabe wyniki i późne efekty leczenia). Chemioterapia jest powszechnie stosowana, jednak nie ma ustalonego schematu dla nowozdiagnozowanych HGG u dzieci. W przypadku pediatrycznych HGG, H3 – typu dzikiego, IDH typu dzikiego i rozlanych glejaków półkulowych w Europie stosuje się temozolomid z miejscową radioterapią, a następnie chemioterapią uzupełniającą z temozolomidem. Dla glejaków z mutacją BRAF nie wskazano żadnej szczególnej opcji leczenia. W momencie nawrotu/progresji w połączeniu z patologią molekularną pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, jeśli są one dostępne.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) 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.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowany jest temozolomid w ramach chemioterapii. W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej w ramach programu lekowego refundowany jest dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem [B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)]. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Spexotras wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E oszacowana została na 2 (2 – 2) osoby rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 9 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 17,5 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku wyniesie 16 (11-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie 17 (11–23) 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy. Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 46 pacjentów włączonych do badania 41 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a w trakcie badania (data odcięcia: 23.08.2021) leczenie kontynuowało jedynie 21 pacjentów.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Przy medianie obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE). Znaczny odsetek pacjentów został oceniony (65,9%), a 14 pacjentów zmarło do dnia odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7). Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesięcy) wykazała, że mediana OS wciąż nie jest osiągnięta.

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) według niezależnej oceny oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) według oceny Badacza. W analizie końcowej mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 24,0 miesiące (95%CI: 12,5; NA), a w niezależnej ocenie 9,0 (5,3; 20,1) miesiąca.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%.

Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) według niezależnej oceny.

W analizie końcowej ORR się nie zmienił: CR uzyskano u 14 pacjentów (34,1%), a PR – u 9 (22,0%).

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) w niezależnej ocenie, co według EPAR Spexotras wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG. W niezależnej ocenie odsetek korzyści klinicznych (CBR) wyniósł 65,9% (95% CI: 5,3; 24,0). Analiza końcowa wykazała, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 27,4 miesiąca (95%CI: 9,2; NA).

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 była 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).

Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41). Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia dla kohorty HGG jest wysoki (63,4%), jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). 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 bądź też substancji czynnej trametynib wykazała komunikaty dotyczące działań niepożądanych (FDA – 262 przypadki, EudraVigilance – 284, VigiAccess – 654), w tym również zgony (FDA – 30, EudraVigilance – 7 zgonów). Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz urazów zatruc i powikłań proceduralnych.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany koszt rocznej terapii trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem na jednego pacjenta wynosi [redacted]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 1 tys. PLN.

W wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Spexotras (trametynib) w skojarzeniu z dabrafenibem wyniósł [redacted] (vs. 800 PLN dla komparatora), a w wariantcie maksymalnym [redacted] (dla komparatora 1 200 PLN).

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

- w wariantcie optymistycznym: **1,97** LY;
- w wariantcie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariantcie pesymistycznym: **0,99** 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 wysokim stopniu złośliwości wyodrębniono dwa schematy porównawcze: temozolomid (TMZ, u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją) oraz BSC (najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem). Według firmy ICER dla TMZ wyniósł ok. 518 tys. PLN/QALY, a dla BSC ok. 444 tys. PLN/QALY. Szacowania TLV nie różnią się od nich znacznie: dla TMZ ICER wyniósł ok. 524 tys. PLN/QALY, a dla BSC - ok. 460 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla HGG w porównaniu z TMZ na ok. 144 tys. PLN/QALY, a w porównaniu z BSC ok. 146 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 HGG, co ostatecznie zaważyło o akceptacji wysokich kosztów ocenianej technologii. Odnaleziono również informacje o jednej trwającej ocenie w Szkocji i odstąpieniu od oceny w Kanadzie z uwagi na brak przedłożonego przez firmę wniosku refundacyjnego.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 25,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niedojrzałe wyniki przeżycia całkowitego (OS).
- Duża liczba ocenianych pacjentów.
- Nie badano jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia – nieprecyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z badania.
- 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 prowadzone w warunkach polskich.

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana docelowa liczba pacjentów (17) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu ekonomicznego:

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.

-
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
 - Oszacowany koszt rocznej terapii trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem na jednego pacjenta wynosi ok. [REDACTED]. Roczny koszt leczenia komparatorem wynosi ok. 1 tys. PLN.
 - Koszty zastosowania ocenianej technologii są [REDACTED] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

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.

Posumowanie 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.

2 PRZEDMIOT ANALIZ

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; Biały lub prawie biały proszek. Jedna butelka zawiera 4,7 mg trametynybu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 0,05 mg trametynybu. GTIN: brak																																																
Substancja czynna	Trametynyb w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem																																																
Oceniane wskazanie	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. high-grade glioma, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. ICD-10: C71 Malignant neoplasm of brain (Nowotwór złośliwy mózgu) ICD-11: 2A00.0 Gliomas of brain (Glejaki mózgu): XH12D2 Pilocytic astrocytoma (Gwiaździk pilocytarny) , XH99U2 Pleomorphic xanthoastrocytoma (Żółtakogwiaździk pleomorficzny, PXA), XH6UY7 Diffuse astrocytoma, low grade (Gwiaździk rozlany o niskim stopniu złośliwości), XH1S63 Astrocytoma, low grade (Gwiaździk o niskim stopniu złośliwości) ORPHA: 251561, 251576, 251579, 251582, 251589																																																
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 niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade glioma, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.																																																
Dawkowanie	Zalecaną dawkę produktu leczniczego Spexotras stosowaną raz na dobę ustala się na podstawie masy ciała. Tabela 1. Schemat dawkowania w zależności od masy ciała <table border="1" data-bbox="448 996 1445 1556"> <thead> <tr> <th colspan="3">Zalecana dawka</th> </tr> <tr> <th>Masa ciała* [kg]</th> <th>Objętość roztworu doustnego (ml) przyjmowana raz na dobę</th> <th>Odpowiadająca mg trametynybu</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>* W razie konieczności masę ciała zaokrąglić do najbliższej wartości w kg. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg. Należy zapoznać się z ChPL 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 trametynybu	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 trametynybu																																															
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	Trametynyb 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. extracellular signal-related kinase, ERK). W przypadku ludzkich nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy BRAF, które aktywują białka MEK. Trametynyb hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem trametynyb i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku.																																																

Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK) Kod ATC: L01EE01
Status leku sierocego	09.12.2020 Decyzja wykonawcza KE z dnia 09.12.2020 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady
Warunki dopuszczenia do obrotu	Należy przedłożyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> • Na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • 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). 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.
Data dopuszczenia do obrotu	05.01.2024 EU/1/23/1781/001;
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Źródło: ChPL Spexotras https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.03.2024] oraz EPAR Spexotras https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.03.2024].

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 stosowania³

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

2.2.2.1 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;

³ ChPL Spexotras https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.03.2024 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:

- *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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest wykorzystanie 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.

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 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 wskazaniu⁴.

⁴ 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 ogólne⁵

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

ICD-11: 2A00.0 *Gliomas of brain* (Glejaki mózgu), XH96C7 *Astrocytoma, anaplastic* (Gwiaździak anaplastyczny), XH7692 *Diffuse midline glioma, H3K27M mutant* (Glejak rozlany linii środkowej, zmutowany H3K27M), XH3N29 *Diffuse midline glioma, NOS*, (Glejak rozlany linii środkowej, NOS) XH2BA5 *Epithelioid glioblastoma*, (Glejak nabłonkowy) XH99U2 *Pleomorphic xanthoastrocytoma, NOS*, (Żółtakogwiaździak pleomorficzny, NOS) XH7F82 *Glioblastoma, NOS* (Glejak wielopostaciowy, NOS)

Kod ORPHA: 251561 Gwiaździak o wysokim stopniu złośliwości, 251576 Glejakomięsak, 251579 Glejak wielopostaciowy olbrzymiokomórkowy, 251582 Glejakowatość mózgu, 251589 Gwiaździak anaplastyczny

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 o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych⁶. HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG.

Pomimo agresywnej terapii multimodalnej obejmującej neurochirurgię, radioterapię i chemioterapię długoterminowe wyniki leczenia pacjentów z dziecięcymi HGG są słabe. Od momentu diagnozy mediana czasu przeżycia w przypadku HGG wynosi około 9-15 miesięcy u dzieci, a 5-letnie przeżycie waha się od 10 do 35%. Zakres resekcji chirurgicznej jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych przeżycia u dzieci z HGG (niezależnie od innych czynników prognostycznych: wiek, lokalizacja guza i histologia).

Mutacja BRAF V600E u nowo zdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych z HGG wiąże się z lepszym OS w porównaniu z pacjentami z guzami, które są typu dzikiego BRAF.

Leczenie dzieci z HGG jest ograniczone. Obecny standard opieki nad nowo zdiagnozowanymi dziećmi z HGG jest całkowita resekcja chirurgiczna, a następnie ogniskowe napromienianie łożyska guza oraz dodatkowa chemioterapia. U młodszych pacjentów (w wieku <3 lat) ze względu na znaczną toksyczność neurokognitywną radioterapia nie jest zazwyczaj stosowana. Pacjenci ci są często leczeni chemioterapią. Temozolomid jest najczęściej stosowany w nawrotach choroby, choć badania pokazują, że odsetek odpowiedzi w nawracającym lub opornym na leczenie dziecięcym HGG wahał się od 0 do 12%.

⁵ EPAR Spexotras https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.03.2024]

⁶ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 12.03.2024]

Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

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 12.03.2024 r. i zaktualizowano 21.01.2025 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 wysokim stopniu złośliwości, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i/lub chemioterapią. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Oceniana technologia (dabrafenib/trametytib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego jedynie w wytycznych NCCN (kategoria zaleceń: 2A). Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem (kategoria zaleceń: 2A).

Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemoterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem (siła zaleceń: nie podano). Wytyczne nie określają czy dotyczą również grupy pediatrycznej.

Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym (siła zaleceń: II, C), w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia (siła zaleceń: I, A), jednak nie ma ustalonego schematu chemioterapii. Wytyczne wspominają, że gwiazdziaki anaplastyczne i oligodendrogliki częściej wykazują odpowiedź na leczenie temozolomidem niż glejaki wielopostaciowe (siła zaleceń: III, B). Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. *glioblastoma* glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym.

Wytyczne SIOP zalecają również leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru w przypadku glejaków HGG u dzieci. Kortykosteroidy są zalecane pacjentom z objawowymi nowotworami OUN (korzyści uznawane są, gdy jest zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, w przygotowaniu do operacji, podczas radioterapii i długoterminowym paliatywnym leczeniu objawowym), a radioterapia jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 2 r.ż. (słabe wyniki i późne efekty leczenia). Chemioterapia jest powszechnie stosowana, jednak nie ma ustalonego schematu dla nowozdiagnozowanych HGG u dzieci. W przypadku pediatrycznych HGG, H3 – typu dzikiego, IDH typu dzikiego i rozlanych glejaków półkulowych w Europie stosuje się temozolomid z miejscową radioterapią, a następnie chemioterapię uzupełniającą z temozolomidem. Dla glejaków z mutacją BRAF nie wskazano żadnej szczególnej opcji leczenia. W momencie nawrotu/progresji w połączeniu z patologią molekularną pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, jeśli są one dostępne.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Spexotras nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT, w przeciwieństwie do substancji czynnej, jaką jest trametytib. Lek Mekinist (trametytib), w postaci tabletek powlekanych, był przedmiotem oceny AOTMiT jednak w innych wskazaniach: niedrobnokomórkowym raku płuca oraz czerniaku. Odnaleziono inną substancję stosowaną w skojarzeniu z ocenianą technologią 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. 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią (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 wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią lub chemioterapią.	Link	Uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Uwagi Analityków:

Odnaleziono substancje czynne stosowane w leczeniu m.in. glejaka wielopostaciowego i glejaka anaplastycznego (gwiazdziaaka anaplastycznego), które należą do grupy glejaków o wysokim stopniu złośliwości (HGG). Oceny tych substancji czynnych, tj. pembrolizumabu, bewacyzumabu oraz marihuany, THC+CBD, dotyczyły jednak leczenia osób dorosłych, podczas gdy oceniane w niniejszym raporcie wskazanie dotyczy populacji pediatrycznej.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) 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 (nieodrobnokomórkowy 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: temozolomid;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - dabrafenib + trametynib;
 - wemurafenib;
 - temozolomid;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

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.⁷ we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych

⁷ 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, 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: temozolomid.

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego:
 - dabrafenib + trametynib (B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43));
 - wemurafenib (B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43));

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Spexotras wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n.med. Jana Styczyńskiego, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Według Konsultanta liczba chorych oraz nowych zachorowań w Polsce w ciągu roku to pojedynczy pacjenci, którzy stosowaliby w 100% ocenianą technologię, gdyby została ona objęta refundacją. Alternatywną terapią wg eksperta jest etopozyd, dokсорubicyna, ifosfamid – stosowane u większości pacjentów (technologia najskuteczniejsza) lub winkrystyna, cisplatyna, lomustyna, temodal. 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

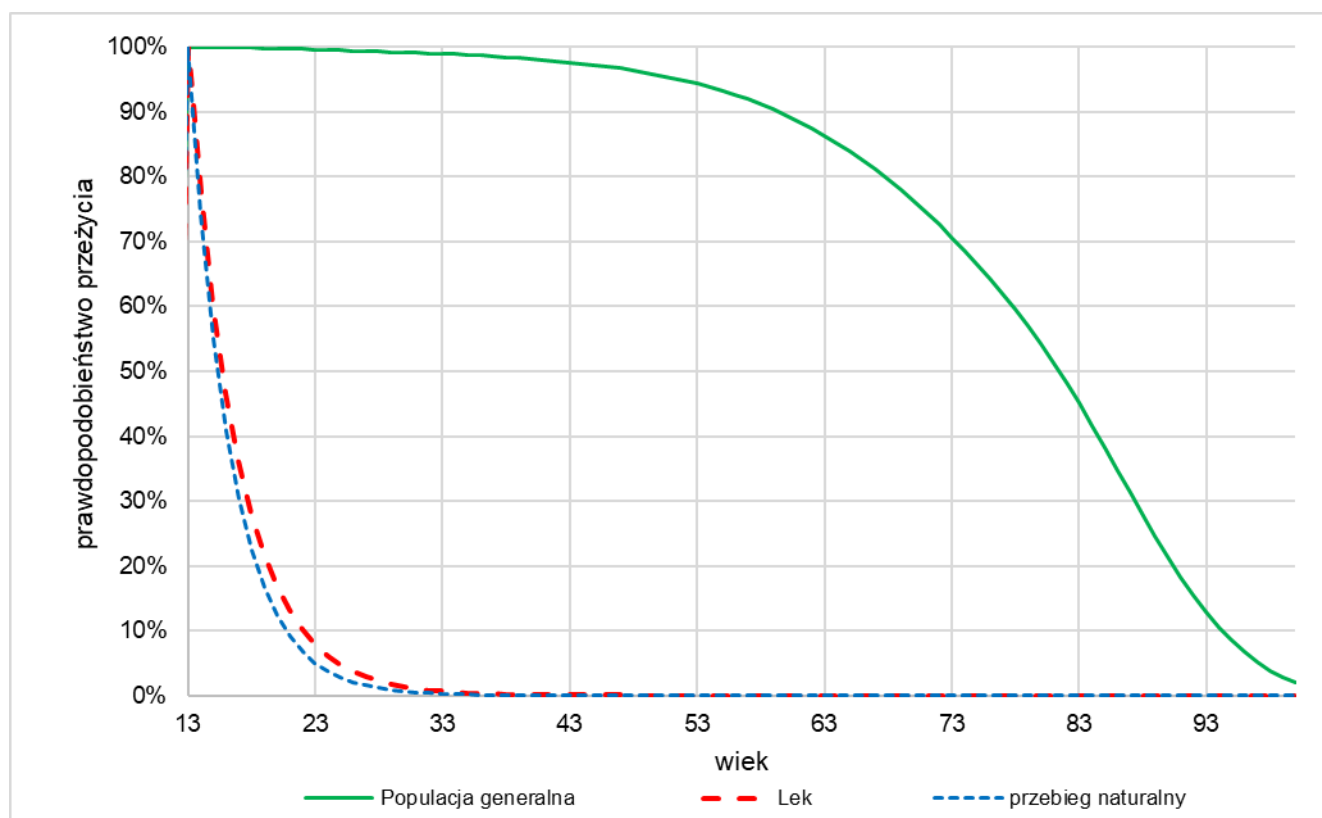
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 3). W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 33,05. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 4,46, a w przypadku przebiegu naturalnego 3,87 lat. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 0,59, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Przebieg naturalny
Przewidywane lata życia (LY)	33,05	4,46	3,87
Utracone lata życia związane z chorobą	-	28,58	29,17
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,59	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	2%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz przebiegu naturalnego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejakki 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 o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych⁸. HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

⁸ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 12.03.2024]

Oceniana technologia (dabrafenib/trametytib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego (dziecięcy glejak rozlany wysokiego stopnia złośliwości) jedynie w wytycznych NCCN. Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem. Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemioterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem. Wytyczne nie określają czy dotyczą również grupy pediatrycznej. Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym, w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia, jednak nie ma ustalonego schematu chemioterapii. Wytyczne wspominają, że gwiaździki anaplastyczne i oligodendrogliki częściej wykazują odpowiedź na leczenie temozolomidem niż glejaki wielopostaciowe. Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. glioblastoma glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym. Wytyczne SIOP zalecają również leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru w przypadku glejaków HGG u dzieci. Kortykosteroidy są zalecane pacjentom z objawowymi nowotworami OUN, a radioterapia jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 2 r.ż. (słabe wyniki i późne efekty leczenia). Chemioterapia jest powszechnie stosowana, jednak nie ma ustalonego schematu dla nowozdiagnozowanych HGG u dzieci. W przypadku pediatrycznych HGG, H3 – typu dzikiego, IDH typu dzikiego i rozlanych glejaków półkulowych w Europie stosuje się temozolimid z miejscową radioterapią, a następnie chemioterapią uzupełniającą z temozolomidem. Dla glejaków z mutacją BRAF nie wskazano żadnej szczególnej opcji leczenia. W momencie nawrotu/progresji w połączeniu z patologią molekularną pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, jeśli są one dostępne.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) 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.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowany jest temozolomid w ramach chemioterapii. W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej w ramach programu lekowego refundowany jest dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem [B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)]. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Spexotras wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

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

Dodatkowo założono (zgodnie z EPAR), że glejaki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat oraz że mutacje BRAF V600E identyfikuje się w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Odsetek glejaków o wysokim stopniu złośliwości wśród dziecięcych glejaków przyjęto na poziomie 33% (zgodnie z publikacją P. Hauser⁹).

Tabela 4. 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 5. 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 R²) 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 6. 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 7. Liczba nowych zachorowań na dziecięce glejaki o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E na podstawie KRN i Globocan

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	2	2	2	2
Globocan	2	2	2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁹ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.03.2024]

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 2 (2–2; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 2 (2–2; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 17 (11–23; 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: 16 (11–18; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku: 17 (11–23; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E oszacowana została na 2 (2 – 2) osoby rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 9 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 17,5 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku wyniesie 16 (11-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie 17 (11–23) 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 w skojarzeniu z dabrafenibem przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 4 badania kliniczne, w których interwencję stanowiła skojarzona terapia dabrafenibu z trametynibem. Wyszukiwanie ograniczono do populacji wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Spexotras – leczenie dzieci i młodzieży z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E. Badanie NCT02684058 jest zakończone i stanowi badanie rejestracyjne (CDRB436G2201) dla leku Spexotras i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Trzy pozostałe badania wciąż trwają: NCT03975829 dotyczy długoterminowej oceny bezpieczeństwa leczenia dabrafenibem skojarzonym z trametynibem, NCT04201457 ma na celu ocenę włączenia do skojarzonego leczenia dabrafenibem z trametynibem dodatkowej substancji - hydroksychlorochiny, a NCT03919071 dotyczy oceny skuteczności zastosowania terapii skojarzonej po miejscowym naświetlaniu u nowo zdiagnozowanych HGG.

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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12-18.03.2024 roku i zaktualizowano 03.02.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dzieci i młodzież 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.	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	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
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

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
CDRB436G2201 (NCT02684058) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Novartis Europharm Limited	<ul style="list-style-type: none"> • otwartej próby; • jednoramienne; • fazy II; • wieloośrodkowe; <p>Hipoteza: <i>Superiority.</i></p> <p>Mediana czasu obserwacji: 25,1 miesiąca</p>	<p>Dzieci i młodzież z nawrotowym lub opornym na leczenie 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów: 41; • Mediana wieku pacjentów: 13 lat; • Płeć: 56,1% kobiety; 43,9% mężczyźni; • Rasa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Biała: 61%; ○ Azjatycka: 26,8%; ○ Czarna/Afroamerykańska: 2,4% 	<p>Interwencja: dabrafenib + trametynib. Zastosowano nomogram dawkowania oparty na masie ciała i/lub wieku. Dawki stosowane dla dabrafenibu wynosiły 5,25 mg/kg/dobę (<12 lat) i 4,5 mg/kg/dobę (≥12 lat) podzielone na 2 równe dawki. Dawki dla trametynibu wynosiły 0,032 mg/kg/dobę (<6 lat) i 0,025 mg/kg/dobę (≥6 lat).</p> <p>Komparator: brak.</p>	<p>Pierwszorzędowy: ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>); • PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Spexotras https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.03.2024], [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 - Tabular View - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) [dostęp: 13.03.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. 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.	4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o wysokim stopniu złośliwości: „Produkt leczniczy Spexotras w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych ...”.
Pacjenci w wieku poniżej 6 lat musieli ważyć co najmniej 7 kg. Pacjenci w wieku ≥ 6 lat musieli ważyć co najmniej 10 kg w momencie rejestracji.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg.
Potwierdzony glejak o wysokim stopniu złośliwości, zgodnie z klasyfikacją histologiczną WHO.	4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o wysokim stopniu złośliwości: „...z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 1 cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią”.
Potwierdzona mutacja BRAF V600 z użyciem zwalidowanej metody diagnostycznej.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: 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.
Choroba nawrotowa lub z progresją/brakiem odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu.	5.1 Właściwości farmakodynamiczne; Dzieci i młodzież Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (stopnia 3. lub 4. według WHO 2016) zostali włączeni do pojedynczej kohorty otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsze leczenie dabrafenibem, trametynibem, inhibitorem RAF lub inhibitorami MEK/ERK.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów
Jakakolwiek ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub szczerpionkowa) w ciągu 3 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.	Brak odniesienia w ChPL
Radioterapia zmian glejaka OUN w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL
Przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Brak odniesienia w ChPL
Choroby serca	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „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”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Ciąża lub okres laktacji u kobiet	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę, laktację; <u>Ciąża</u></p> <p>„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.”</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>„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”.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Spexotras https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.03.2024], [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 - Tabular View - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02411111) [dostęp: 13.03.2024], ChPL Spexotras https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.03.2024].

Podsumowanie/wnioski:

Do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Spexotras konieczne jest potwierdzenie diagnozy glejaka o wysokim 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 byli po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. 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 NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201.

Tabela 11. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

Wnioski:

Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

Aktualnie rekomendowaną opcją terapeutyczną wskazaną w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTOK) jest temozolomid. Temozolomid, w ramach chemioterapii, podlega refundacji 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: brak punktów końcowych oceniających jakość życia pacjentów.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR), potwierdzony w niezależnej ocenie (ang. *blinded independent review*) wg kryteriów RANO – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - ORR wg oceny badacza zgodnie z kryteriami RANO.
 - 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

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Spexotras.
- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania włączono 41 pacjentów, a w jego trakcie leczenie zakończyło 20 pacjentów).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy;
- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100);
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej, tj. analizy efektywności kosztów w niniejszym raporcie.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Spexotras u pacjentów 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, oceniano w wielośrodkowym badaniu II fazy. Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 46 pacjentów włączonych do badania 41 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a w trakcie badania (data odcięcia: 23.08.2021) leczenie kontynuowało jedynie 21 pacjentów.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie Hargrave 2023 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego **CDRB436G2201** produktu leczniczego Spexotras, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności¹⁰.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Wyniki dotyczące analizy końcowej pochodzą ze zaktualizowanego CHPL Spexotras oraz wyników badania rejestracyjnego opublikowanych na portalu clinicaltrials.gov¹¹, które odnaleziono w momencie aktualizacji raportu.

Przeżycie całkowite, OS

Przy medianie obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE). Czternastu pacjentów (34,1%) zmarło, a 27 pacjentów (65,9%) zostało ocenionych w dniu daty odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7).

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesięcy) wykazała, że mediana OS wciąż nie została osiągnięta – wyniki były niedojrzałe (95%CI, 19,8; NA).

Tabela 12. Wyniki dla OS (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych 23.08.2021 r.)

	HGG D+T* (N=41)
Mediana OS	32,8 (95% CI: 19,2; NE)
Liczba ocenianych pacjentów	27
Liczba zgonów	14
Estymatory Kaplana-Meiera	
• 12 miesięcy	• 76,3% (95% CI: 59,3; 86,9)
• 24 miesiące	• 58,6% (95%CI: 37,6; 74,7)

* D+T – dabrafenib + trametinib

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Spexotras, s. 78 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.03.2024].

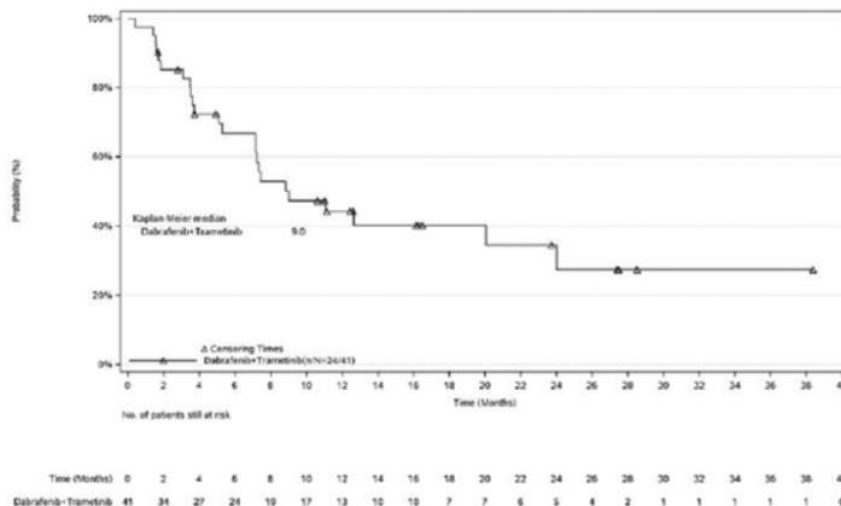
Przeżycie wolne od progresji, PFS

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) w niezależnej ocenie oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) w ocenie badacza.

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesięcy) wykazała, że mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 24,0 miesiące (95%CI: 12,5; NA), a w niezależnej ocenie 9,0 (5,3; 20,1) miesiąca.

¹⁰ Hargrave 2023 - Hargrave D.R. et al, Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600–Mutant Pediatric High-Grade Glioma, J Clin Oncol 41:5174-518, doi: 10.1200/JCO.23.00558.

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?term=CDRB436G2201&rank=1&tab=results> [dostęp: 21.01.2025]



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych: 23.08.2021 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT, na podstawie EPAR Spexotras, s. 78 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.03.2024].

Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). Dolna granica 95% CI dla ORR leczenia D+T przekroczyła 20% wskaźnik określony w protokole badania w oparciu o historyczne wskaźniki ORR dla pacjentów z niewyselekcjonowanym molekularnie nawrotowym opornym na leczenie pediatrycznym HGG (5-12%) leczonych najlepszą dostępną terapią – zgodnie z założeniami w EPAR: do prezentacji poziomów ORR powyżej progu 20% wykorzystano 95% CI. W odniesieniu do pośredniego porównania z monoterapią dabrafenibem (tj. ORR na poziomie 32%) uwzględniono zarówno 80% CI, jak i 95% CI.

Całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*, CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%).

U 36 z 37 pacjentów, którzy otrzymali radioterapię przed włączeniem do badania, napromienianie miało miejsce wcześniej niż 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem. Jeden z pacjentów otrzymał wcześniejszą radioterapię w okresie krótszym niż 3 miesiące przed rozpoczęciem badanego leczenia. Zgodnie z niezależną oceną, pacjent ten miał chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD) w dniu 46. Biorąc pod uwagę powyższe informacje nie uważa się, aby wcześniejsza radioterapia pacjentów z kohorty HGG miała wpływ na wnioski dotyczące skuteczności.

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesiące) wykazała, że ORR w niezależnej ocenie się nie zmienił, jednak odpowiedź całkowitą uzyskano u 14 pacjentów (34,1%), a częściową u 9 pacjentów (22,0%).

ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (ang. *best overall response*, BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%. Zgodnie z EPAR Spexotras wstępnie zaplanowane analizy pomocnicze i wrażliwości wykazały ogólną spójność wyników ORR.

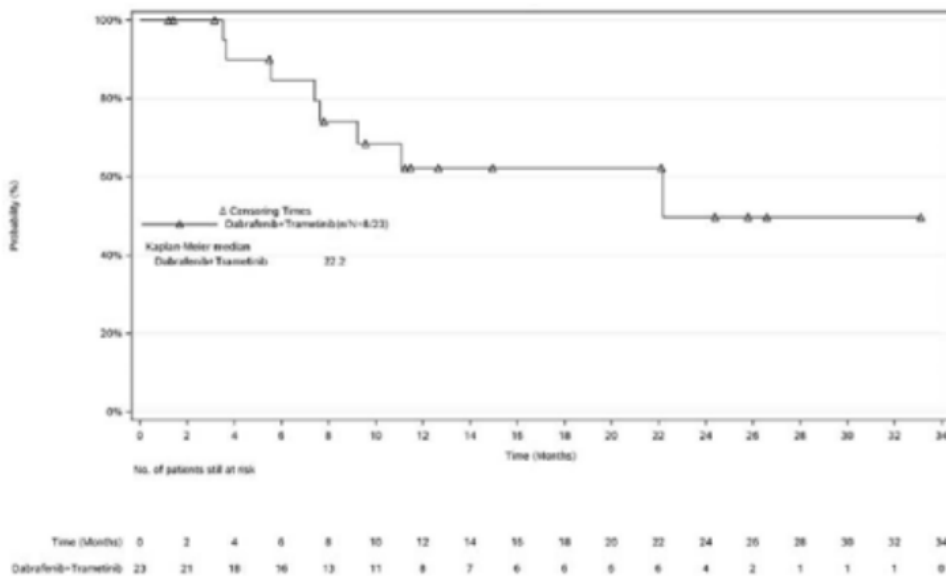
Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) w niezależnej ocenie.

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesiące) wykazała, że ORR w ocenie badacza wyniósł 61,0% (95%CI: 44,5;75,8).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) według niezależnej oceny, co według EPAR Spexotras wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG.

Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesiące) wykazała, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 27,4 miesiąca (95%CI: 9,2; NA).



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla DOR (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych: 23.08.2021 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT, na podstawie EPAR Spexotras, s. 77, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.03.2024].

W niezależnej ocenie odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR) wyniósł 65,9% (95%: 5,3; 24,0). W analizie końcowej CBR wyniósł 65,9% (95%CI: 49,4;79,9).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Mediana czasu trwania ekspozycji na dabrafenib i trametinib (D+T) wynosiła 72,7 tygodnia w momencie punktu odcięcia danych, 21 pacjentów kontynuowało leczenie. Większość pacjentów (56,1%) otrzymywała dabrafenib i trametinib przez więcej niż 56 tygodni.

Tabela 13 Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w pediatrycznej kohorcie HGG

	All N=41		
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4/5 n (%)	Stopień 5 n (%)
AE	41 (100)	28 (68,3)	3 (7,3)
- AE związane z leczeniem	34 (82,9)	11 (26,8)	0
SAE	25 (61,0)	22 (53,7)	3 (7,3)
- SAE związane z leczeniem	7 (17,1)	6 (14,6)	0
SAE ze skutkiem śmiertelnym	3 (7,3)	3 (7,3)	3 (7,3)
- SAE ze skutkiem śmiertelnym, związane z leczeniem	0	0	0
Pacjenci z AE prowadzącym do dyskontynuacji leczenia	2 (4,9)	0	0
- AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia, związane z leczeniem	1 (2,4)	0	0
AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia	26 (63,4)	14 (34,1)	2 (4,9)
AE wymagające dodatkowej terapii	39 (95,1)	23 (56,1)	1 (2,4)

*n - reprezentuje liczbę pacjentów; Pacjenci z wieloma stopniami ciężkości AE są liczeni w ramach maksymalnego stopnia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Spexotras, s. 97 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.03.2024].

W kohorcie HGG SAE zgłoszono u 61,0% pacjentów, natomiast SAE powyżej 3. stopnia dotyczyło 53,7% pacjentów. Trzy przypadki były śmiertelne, lecz nie związane z leczeniem (zgon nastąpił na skutek progresji choroby). Gorączka i ból głowy były najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie HGG.

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 ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w kohorcie HGG (występującym u ponad 5% pacjentów) były ból głowy i gorączka (7,3%). SAE związane z pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego wystąpiły u 4,9% pacjentów – pozostałe SAE dotyczyły pojedynczych przypadków. Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41).

Zdarzenie, jakie pojawiło się w grupie pediatrycznej, a nie było zgłaszane wcześniej u dorosłych, to przyrost masy ciała. W ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia 41,7% pacjentów (15/36) odnotowało znaczny przyrost masy ciała, jednak żaden pacjent nie dyskontynuował leczenia D+T z powodu przyrostu masy ciała stopnia 3.

Zdarzenia AE podejrzewane o związek z badanym leczeniem zgłoszono u 34/41 (82,9%) pacjentów w kohorcie HGG, przy czym u 11 pacjentów (26,8%) wystąpiły AE stopnia ≥ 3 . Najczęściej zgłaszane AE ($\geq 10\%$ częstości występowania) podejrzewane o związek z badanym leczeniem były: gorączka (39,0%), suchość skóry (22,0%), wysypka (17,1%) i wysypka plamisto-grudkowa (12,2%).

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

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

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, limfocytocytaza 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 trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem 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 14. Działania niepożądane zgłaszane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (n=171)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zanokcica, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* ¹
Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia* ² , niedokrwistość, leukopenia*
Często	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy* ³
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka* ⁴
Niezbyt często	Odwartwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu
Zaburzenia serca	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia*
Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy ⁵
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok* ⁶
Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel*
Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból brzucha*, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
Często	Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Trądzikopodobne zapalenie skóry* ⁷ , suchość skóry* ⁸ , świąd, wysypka* ⁹ , rumień
Często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry* ¹⁰ , łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skórna, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie, nadwrażliwość na światło* ¹¹
Niezbyt często	Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, pęknięcia skóry, nocne poty, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból w kończynie

Często	Ból mięśni*, skurcze mięśni* ¹²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka*, uczucie zmęczenia* ¹³ , zwiększenie masy ciała
Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz* ¹⁴
Często	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

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

¹ zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła;

² neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną;

³ zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;

⁴ zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki;

⁵ blok przedślonkowo-komorowy obejmuje blok przedślonkowo-komorowy pierwszego stopnia;

⁶ krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, stłuczenie, krwiak, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z odbytu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, wybroczyny, krwiak nadtwardówkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, wybroczyny punktowe, krwotok po zabiegach, krwawienie z odbytnicy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok maciczny;

⁷ trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy;

⁸ suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię;

⁹ wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową;

¹⁰ uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry obejmuje złuszczenie skóry i złuszczeniowe zapalenie skóry;

¹¹ nadwrażliwość na światło obejmuje reakcję na nadwrażliwość na światło i oparzenie słoneczne;

¹² skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową;

¹³ uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię;

¹⁴ 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/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.03.2024 i 15.01.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 15.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Spexotras.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ 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 EudraVigilance¹⁴ 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 włącznie. 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);

¹² <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 15.01.2025].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2025].

¹⁴ <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 VigiAccess¹⁵ 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 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS była niedojrzała [wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE)]. Znaczny odsetek pacjentów został oceniony (65,9%), a 14 pacjentów zmarło do dnia odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7). Analiza końcowa (mediana czasu obserwacji: 45,2 miesiące) wykazała, że mediana OS wciąż nie jest osiągnięta (95%CI: 19,8; NA).

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) według niezależnej oceny oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) według oceny Badacza. W analizie końcowej mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 24,0 miesiące (95%CI: 12,5; NA), a w niezależnej ocenie 9,0 (5,3; 20,1) miesiąca.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%.

Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) według niezależnej oceny.

W analizie końcowej ORR się nie zmienił: CR uzyskano u 14 pacjentów (34,1%), a PR – u 9 (22,0%).

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) w niezależnej ocenie, co według EPAR Spexotras wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG. W niezależnej ocenie odsetek korzyści klinicznych (CBR) wyniósł 65,9% (95%: 5,3; 24,0). Analiza końcowa wykazała, że mediana DOR w niezależnej ocenie wyniosła 27,4 miesiąca (95%CI: 9,2; NA).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Rozkład i proporcje AE i SAE są 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 terapia skojarzoną D+T (w tym gorączka, zaburzenia skórne i objawy żołądkowo-jelitowe).

Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41). Odsetek AE prowadzących do

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2025].

modyfikacji dawki lub przerwania leczenia dla kohorty HGG jest wysoki (63,4%), jednak 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%). 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 (u dzieci: FDA - 36, EudraVigilance – 7). 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) przyjmowana raz na dobę	odpowiadająca mg trametynybu
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 49,82 kg – zgodnie z danymi z EPAR Spexotras.
- Jako, że produkt leczniczy Spexotras przyjmowany jest w skojarzeniu z dabrafenibem, w szacowaniu kosztów ujęto 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 (mg dabrafenibu) przyjmowana dwa razy na dobę	Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę
8 do 9 kg	20 mg	2
10 do 13 kg	30 mg	3
14 do 17 kg	40 mg	4
18 do 21 kg	50 mg	5
22 do 25 kg	60 mg	6
26 do 29 kg	70 mg	7
30 do 33 kg	80 mg	8
34 do 37 kg	90 mg	9
38 do 41 kg	100 mg	10
42 do 45 kg	110 mg	11
46 do 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*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 (temozolomid).
- W kosztach terapii uwzględniono koszty substancji czynnych, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

7.2.2. Założenia dotyczące komparatora

- Koszt jednostkowy temozolomidu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹⁶. Koszt 1 mg substancji czynnej – temozolomidu - wynosi ok. 0,47 PLN.
- Lek Temozolomide Glenmark przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Cykl leczenia obejmuje 28 dni. U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii, początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna.”
- Do obliczenia dawki temozolomidu przyjęto założenie, że średnia masa ciała pacjenta wynosi ok. 49 kg a średni wzrost pacjenta (w wieku 12 lat) wynosi ok. 163 cm¹⁷ – założenia zgodne są z charakterystyką pacjentów w EPAR Spexotras.
- Założono, że pacjenci przyjmą dwa cykle leczenia temozolomidem.

¹⁶ 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 16.01.2025].

¹⁷Dane z GUS <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/wzrost-osob-w-wieku-0-14-lat,25,1.html> [dostęp: 26.06.2024]

- W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

7.2.3. Dane wejściowe

Tabela 15. 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 16. Dane wejściowe do oszacowania kosztów komparatora – temozolomid

Nazwa	Postać	Dawka na podanie [j.m.]	Dawka na podanie* [mg]	Cena za 1 mg [PLN]
Temozolomide – cykl 1.	Kapsułki twarde	150 mg/m ²	220	0,47
Temozolomide – cykl 2.	Kapsułki twarde	200 mg/m ²	300	0,47

*dawka na podanie [mg] – obliczona za pomocą wzoru Haycooka z wykorzystaniem odpowiednich założeń i zaokrąglona do wielokrotności 5 z uwagi na dostępne dawki leku

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia¹⁸ z dnia 18.12.2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.2.4. Wyniki

Tabela 17. 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	1,6	1	365	584	[]	[]
dabrafenib	130	2	365	94 900	[]	[]
RAZEM:						[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów terapii z wykorzystaniem temozolomidu

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
Cykl 1.						

¹⁸ 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-zywieniowego-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 całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
temozolomid	220	5	1	1100	0,47	517,00
Cykl 2.						
temozolomid	300	5	1	1500	0,47	705,00
RAZEM:						1222,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Szacunkowa różnica kosztów terapii dla interwencji i komparatora w zależności od ceny leku

Wariant	Interwencja [PLN]:	Komparator [PLN]:	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% ceny)		1 222	
Średni		1 222	
Maksymalny (+20% ceny)		1 222	

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. 1,2 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. 1000 PLN dla komparatora), a w wariantcie maksymalnym ok. [redacted] (dla komparatora 1 500 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.
- Przewidywane lata życia LY (ang. *life years*) w przypadku tego modelu farmakoekonomicznego równają się wartości RMST (arm 0 = arm 1), z uwagi na jednoramienny schemat badania.

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (arm 0) obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival, PFS*), w kohorcie pacjentów z HGG.
- 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 HGG.

- 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).
- Przewidywane lata życia (LY), zgodnie z metodyką dla badań jednoramiennych będą równe wartości RMST.

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*¹⁹. 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*²⁰. 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 dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*²¹. Horyzont dożywotni 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).
- W związku z brakiem komparatora w badaniu przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego.
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LY.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- 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.

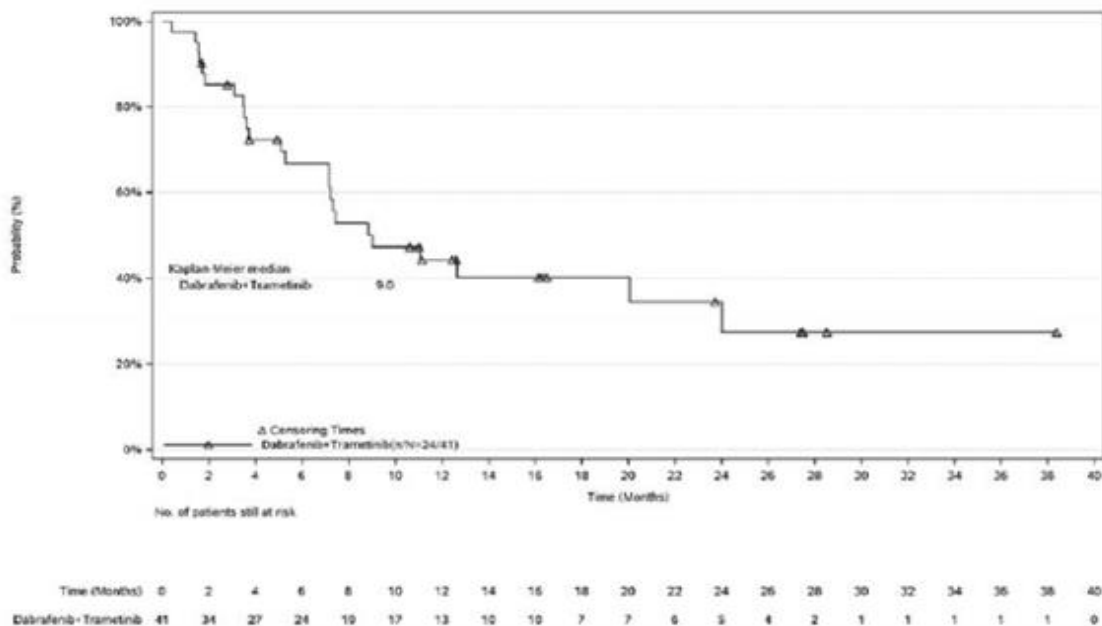
7.3.3. Dane wejściowe

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.

¹⁹ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:25.01.2024].

²⁰ 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.

²¹ Jackson 2016



Rysunek 4 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu G2201 (dla populacji HGG).

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT, na podstawie EPAR Spexotras, s. 78 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.03.2024].

7.3.4. Wyniki

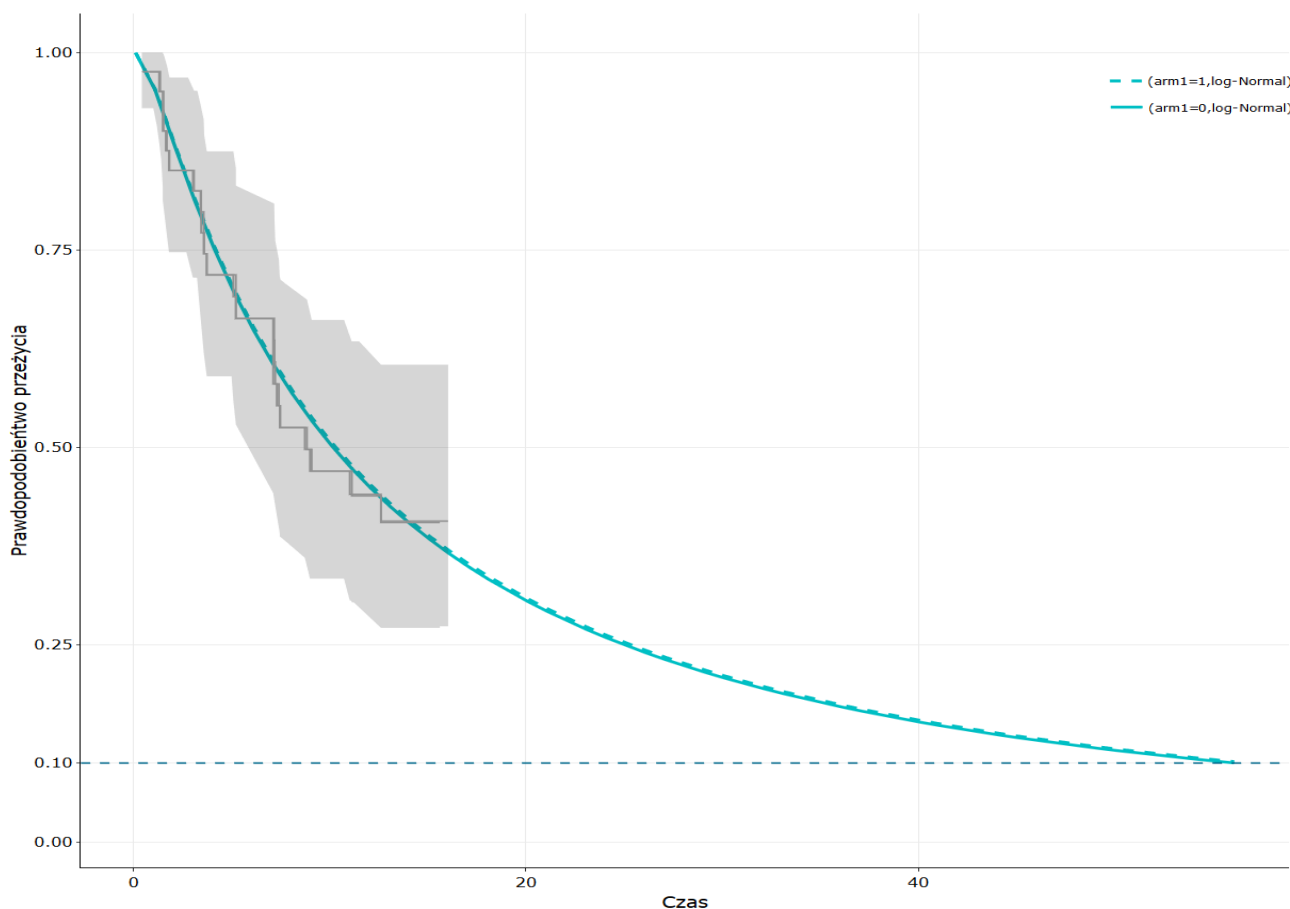
Analiza kliniczna

Tabela 20 Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywotnym (tau=57) przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego dla kohorty HGG.

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm 0 = arm 1 [msc]	17,5	11,82	23,67
LY [lata]	1,46	0,99	1,97

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej (Rysunek 5) przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Rysunek 5. 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: **1,97** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,99** 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 Spexotras (trametynib) we wskazaniu: w skojarzeniu z dabrafenibem 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.03.2024 roku i zaktualizowano w dniu 17.01.2025 r.. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Spexotras, *trametynib*, 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/>
- 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 21. Analizy ekonomiczne dla produktu leczniczego Spexotras (trametynib).

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy*
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy 2024 Link	<p><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.</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><u>Horyzont czasowy:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV). Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego.</p>	Brak	<p><u>Koszty roczne:</u> Firma obliczyła roczne koszty leczenia na pacjenta dla terapii skojarzonej (dabrafenib + trametynib) w wysokości od 27 643,78 do 196 280,86 EUR (~118 tys. – 836 tys. PLN).</p> <p><u>Komentarze do analizy:</u> 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. Koszty dodatkowych niezbędnych usług w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (różne badania kontrolne i testy) mogą różnić się od informacji podanych przez firmę.</p>
Tandvards-och Lakemedelsformansverket, TLV, 2024, Szwecja Link [dostęp: 16.01.2025]	<p><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.</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><u>Horyzont czasowy:</u> bd <u>Dyskontowanie:</u>bd <u>Perspektywą:</u> płatnik krajowy <u>Źródła danych klinicznych:</u> Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego,</p>	<p>LGG: karboplatyna + winkrystyna</p> <p>HGG: 1. Temozolomid u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją 2. BSC - najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem</p>	<p>LGG: Szacowania firmy: 443 708 SEK/QALY (ok. 164 tys. PLN/QALY) Szacowania TLV: 737 393 SEK/QALY (ok. 273 tys. PLN/QALY)</p> <p>Analizy wrażliwości pokazują, że założenia dotyczące dyskontowania i czas zaprzestania leczenia mają największy wpływ na koszt w przeliczeniu na QALY.</p> <p>HGG – szacowania firmy: 1. 1,4 mln SEK/QALY (ok. 518 tys. PLN/QALY) 2. 1,2 mln SEK/QALY (ok. 444 tys. PLN/QALY)</p> <p>HGG – szacowania TLV: 1. 1 416 635 SEK/QALY (ok. 524 tys. PLN/QALY) 2. 1 243 180 SEK/QALY (ok. 460 tys. PLN/QALY)</p> <p>Analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wynik ma czas zaprzestania leczenia.</p>

<p>National Institute Health and Care, NICE, Wielka Brytania, 2024 Link</p>	<p>Populacja: 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>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%</p> <p>Perspektywę: płatnik krajowy NHS/ PSS (ang. <i>Personal Social Services</i>)</p> <p>Źródła danych klinicznych: Krajowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. National Health Service, NHS), inne krajowe podmioty, dane literaturowe</p>	<p>LGG: karboplatyna + winkrystyna</p> <p>HGG: 1. Temozolomid u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją 2. BSC - najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem</p>	<p>LGG: ICER: 31 102 GBP/QALY (ok. 157 tys. PLN/QALY) ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 25 918 GBP/ QALY (ok. 130 tys. PLN/QALY)</p> <p>HGG: 1. ICER: 48 660 GBP/QALY (ok. 245 tys. PLN/QALY) ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 28 624 GBP/ QALY(ok. 144 tys. PLN/QALY) 2. ICER: 49 423 GBP/QALY (ok. 249 tys. PLN/QALY) ICER z uwzględnieniem stopnia nasilenia choroby: 29 072 GBP/ QALY (ok. 146 tys. PLN/QALY)</p> <p>Analizy wrażliwości wykazały poniższy zakres dla ICER z uwzględnieniem nasilenia choroby: LGG: 11 518 – 33 769 GBP/QALY (ok. 58 tys. – 170 tys. PLN/QALY) HGG: 1. 13 670 – 26 391 GBP/QALY (ok. 69 tys. – 133 tys. PLN/QALY) 2. 13 732 – 27 132 GBP/QALY (ok. 69 tys. – 137 tys. PLN/QALY)</p> <p>W przypadku LGG największy wpływ na wynik ma czas trwania leczenia, a w przypadku HGG przeżycie wolne od progresji.</p>
--	--	--	---

*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 glejaka o wysokim stopniu złośliwości wyodrębniono dwa schematy porównawcze: temozolomid (TMZ; u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją) oraz BSC (najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem). Według firmy ICER dla TMZ wyniósł ok. 518 tys. PLN/QALY, a dla BSC ok. 444 tys. PLN/QALY. Szacowania TLV nie różnią się od nich znacznie: dla TMZ ICER wyniósł ok. 524 tys. PLN/QALY, a dla BSC ok. 460 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla HGG w porównaniu z TMZ ok. 144 tys. PLN/QALY, a w porównaniu z BSC ok. 146 tys. PLN/QALY.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Spexotras (trametynib) we wskazaniu: w skojarzeniu z dabrafenibem 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- 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 14.03.2024 r. i aktualizowano 17.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Spexotras, *trametinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych ocen (Walia przyjęła decyzję NICE z Wielkiej Brytanii), 1 w trakcie opracowania oraz informację o odstąpieniu od oceny w Kanadzie z uwagi na brak wniosku refundacyjnego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Spexotras

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024, Wielka Brytania Link [data dostępu: 17.01.2025]</p>	<p>Dabrafenib z tramety nibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dabrafenib z tramety nibem jest rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glejaka o niskim stopniu złośliwości (LGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych, którzy wymagają leczenia systemowego • 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. <p>Dabrafenib z tramety nibem jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z ustaleniami handlowymi - istnieją proste programy niżkowatego dostępu do dabrafenibu i tramety nibu dla pacjentów. Uzasadnienie:</p> <p>W badaniu klinicznym dla populacji HGG nie dobrano ramienia komparatora, jednak niebezpośrednie porównania sugerują, że u osób w wieku 1 do 17 lat, u których stosuje się dabrafenib i tramety nib, czas do pogorszenia stanu zdrowia jest dłuższy niż u osób, u których stosuje się chemioterapię lub najlepsze leczenie wspomagające.</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 tramety nibu jest zalecane.</p>
<p>All Wales Medicine Strategy Group, AWSMG, 2024, Walia, Link [dostęp: 16.01.2025]</p>	<p>Dabrafenib z tramety nibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.</p>	<p>Pozytywna - odstąpiono od oceny własnej z uwagi na rekomendacje NICE</p>	<p>Przyjęto rekomendacje NICE dot. tego wskazania: TA977: Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 year and over</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Healthcare Improvement Scotland, Scottish Medicines Consortium, SMC, 2024, Szkocja Link [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	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: <ul style="list-style-type: none"> glejaka o niskim stopniu złośliwości (LGG) z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych, którzy wymagają leczenia systemowego, 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.
Canada's Drug Agency, CDA, 2024, Kanada Link [dostęp: 16.01.2025]	Dabrafenib z trametynibem w leczeniu 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.	Odstąpiono od oceny	Kanadyjska Agencja Lekowa nie otrzymała od firmy wniosku o objęcie refundacją tego leku, dlatego nie jest możliwe wydanie rekomendacji refundacyjnych.
Haute Autorité de Santé, HAS, 2024, Francja Link [data dostępu: 17.01.2025]	Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego. 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.	Pozytywna	Francuska Rada Przejrzystości (fr. <i>Commission de la Transparence</i>) 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.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2024, Niemcy Link [dostęp: 17.01.2025]	Dabrafenib z trametynibem w leczeniu 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.	Pozytywna	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. Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z HGG – niewymierne dodatkowe korzyści, ponieważ baza dowodów naukowych nie pozwala na ich kwantyfikację.
Tandvards-och Lakemedelsformansverket, TLV, 2024, Szwecja Link [dostęp: 17.01.2025]	Dabrafenib z trametynibem w leczeniu 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.	Pozytywna	Szwedzki TLV zdecydował, że dabrafenib z trametynibem będą dofinansowywane i objęte ochroną o wysokich kosztach. Uzasadnienie: 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.

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 jednej trwającej ocenie w Szkocji i odstąpieniu od oceny z uwagi na brak przedłożonego przez firmę wniosku refundacyjnego w 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. 1,2 tys. PLN. Oznacza to, że koszty zastosowania ocenianej technologii są [redacted] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

W wariancie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Spexotras (trametynib) w skojarzeniu z dabrafenibem wyniósł ok. [redacted] (vs. 1000 PLN dla komparatora), a w wariancie maksymalnym ok. [redacted] (dla komparatora 1 500 PLN).

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

- w wariancie pesymistycznym: **0,99** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,97** 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 wysokim stopniu złośliwości wyodrębniono dwa schematy porównawcze: temozolomid (TMZ; u pacjentów nie leczonych wcześniej tą substancją) oraz BSC (najlepsza opieka wspomagająca u pacjentów leczonych wcześniej temozolomidem). Według firmy ICER dla TMZ wyniósł 1ok. 518 tys. PLN/QALY, a dla BSC ok. 444 tys. PLN/QALY. Szacowania TLV nie różnią się od nich znacznie: dla TMZ ICER wyniósł ok. 524 tys. PLN/QALY, a dla BSC - ok. 460 tys. PLN/QALY.

Brytyjski NICE bazując na szacowaniach podmiotu odpowiedzialnego i po uwzględnieniu stopnia nasilenia choroby oszacował ICER dla HGG w porównaniu z TMZ na ok. 144 tys. PLN/QALY, a w porównaniu z BSC ok. 146 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 HGG, co ostatecznie zaważyło o akceptacji wysokich kosztów ocenianej technologii. Odnaleziono również informacje o jednej trwającej ocenie w Szkocji i 1 odstąpieniu od oceny z uwagi na brak przedłożonego przez firmę wniosku refundacyjnego w Kanadzie.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 25,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niedojrzałe wyniki przeżycia całkowitego (OS).
- Duża liczba ocenianych pacjentów.
- Nie badano jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia – nieprecyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z badania.
- 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 prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana docelowa liczba pacjentów (17) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania 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.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej, tj. analizy efektywności kosztów w niniejszym raporcie.
- 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 wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi szybciej.
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, oczekiwana mediana OS [miesiące]: 19,5.
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 9.
- Ogólny odsetek odpowiedzi, oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 56.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 27,5.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Hargrave 2023 Hargrave 2023 – Hargrave D. R. et al, Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600–Mutant Pediatric High-Grade Glioma, *J Clin Oncol* 41:5174-5183, doi: 10.1200/JCO.23.00558

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2024 All Wales Medicine Strategy Group, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dabrafenib-finlee-and-trametinib-spexotras/> [dostęp: 16.01.2025]

CDA 2024 Canada's Drug Agency, <https://www.cda-amc.ca/dabrafenib-trametinib-1> [dostęp: 16.01.2025]

ESMO 2014 European Society for Medical Oncology, ESMO, 2014 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34077-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34077-3/fulltext) [dostęp: 12.03.2024].

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 [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 [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 [dostęp: 16.01.2025]

NCCN 2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Central Nervous System Cancers, Version 2.2023 – October 31, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf [dostęp: 12.03.2024].

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, 2014 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_20140807.pdf [dostęp: 12.03.2024].
SIOP HGG 2025	Szychot E, Giraud G, Hargrave D et al., European standard clinical practice recommendations for paediatric high-grade gliomas, EJC Ped Oncol 2025;5:100210 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772610X24000709 [dostęp: 21.01.2025]
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 [dostęp: 16.01.2025]
Pozostałe publikacje	
ChPL Spexotras	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spexotras: 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 [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].
Hauser 2021	Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/ [dostęp: 12.03.2024]
NCT0391907	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03919071?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=1 [dostęp: 12.03.2024]
NCT02684058	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684058?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=2 [dostęp: 12.03.2024]
NCT04201457	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201457?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=3 [dostęp: 12.03.2024]
NCT03975829	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975829?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=4 [dostęp: 12.03.2024]
Obwieszczenie MZ	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].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 12.01.2025].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 12.01.2025].
Wykaz TLI	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf [dostęp: 16.01.2025]
Załącznik Zarządzenie 1/2022/DSOZ	do 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 high-grade glioma with a BRAF V600E mutation who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment.

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). HGGs are even more rare tumours in the paediatric population, with an incidence of 1.11 cases per 100,000 (Ostrom et al 2020). Approximately 350-400 new cases of paediatric HGG are diagnosed in Europe yearly (EMA 2011).

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.

HGG include a variety of heterogeneous lesions with differing histologies, the most common being anaplastic astrocytoma (WHO Grade III) and glioblastoma multiforme (WHO grade IV). BRAF V600E mutations have been identified in 6% of paediatric and young adult HGGs (Mackay et al 2017).

Clinical presentation and prognosis

Long-term outcomes for patients with paediatric HGGs are poor despite aggressive multimodality therapy with neurosurgery, radiotherapy, and chemotherapy. From the time of diagnosis, the median duration of survival for HGG is approximately 9-15 months in children (Mackay et al 2017), and 5-year survival ranges from 10 to 35% (Broniscer 2004; Finlay 2005; Broniscer 2006; Cohen 2011; Wolff 2010). Independent of other known prognostic factors such as age, tumor location and histology, the extent of surgical resection is one of the strongest predictors of survival in children with HGG (Finlay 1995; Jones 2012). For paediatric HGG, the BRAF V600E mutation is more frequently found in favourable prognosis subgroups of this disease and is not found in some of the worst prognostic subgroups, such as those arising from the brainstem (Mackay et al 2017). Thus, the BRAF V600E mutation in newly diagnosed paediatric patients with HGG is associated with an improved OS versus those patients with tumours that are wildtype at BRAF V600.

Management

Current therapies for children with HGGs are limited. The present standard of care for newly diagnosed children with HGG is gross total surgical resection, followed by focal irradiation to the tumour bed plus additional chemotherapy (MacDonald 2011). Among younger patients (<3 years of age), radiotherapy is generally not used due to its substantial neurocognitive toxicity. These patients are often treated with radiation sparing approaches such as chemotherapy alone (Broniscer 2004).

Temozolomide is most often used in the recurrent disease setting. However, in 5 trials evaluating temozolomide monotherapy or temozolomide-based combinations, the response rate in recurrent or refractory, paediatric HGG ranged from 0-12% (Lashford 2002; Nicholson 2007; Ruggiero 2006; Warren 2012; Hummel 2013).

A variety of targeted agents have also been evaluated in this patient population and response rates have been noted to be less than 10%. So far, no targeted agents have been approved for patients with paediatric HGG.

Currently, temozolomide is the only authorized anticancer substance in EU for paediatric HGG (for use in relapsed or progressive disease), although mostly based on adult efficacy data. The applicant states that the treatment of children with HGG reflects a significant unmet need, with almost no improvement in survival outcomes in recent years.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży (dzieci powyżej 1 roku) z glejakiem z mutacją BRAF V600E o wysokim stopniu złośliwości, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i/lub chemioterapią.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2014, Polska, http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_2014_0807.pdf</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>Glejaki złośliwe (Grade III i IV)</u> – leczenie chirurgiczne obejmuje przedłużenie i poprawę jakości życia - praktycznie niemożliwe jest całkowite usunięcie takiego nowotworu. Gdy ryzyko zabiegu jest duże z powodu ogólnego stanu zdrowia lub umiejscowienia nowotworu i pacjent nie ma objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, to leczenie chirurgiczne może być niecelowe (powikłania i zła jakość życia w przypadku deficytu neurologicznego niweczą spodziewana korzyść z przedłużenia OS. Standardem w naciekających złośliwych glejakach jest radioterapia. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii temozolomidem można rozważać po zakończeniu radioterapii w glejaku wielopostaciowym.</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><i>Siła zaleceń/ poziom dowodów: nie wskazano.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2014, Europa, https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34077-3/fulltext</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą glejaka o wysokim stopniu złośliwości (bez odrębnych rekomendacji dla dzieci):</p> <p><i>Surgery is commonly the initial therapeutic approach for tumour debulking and obtaining tissue for diagnosis. Tumour resection is of prognostic value; it may be beneficial to attempt maximal tumour resection provided that neurological function is not compromised by the extent of resection [II, C]</i></p> <p><i>Concomitant and adjuvant TMZ chemotherapy in addition to radiotherapy (TMZ/RT → TMZ) is the current standard of care for patients with GBM up to age 70 [I, A].</i></p> <p><i>Long-term follow-up (10 years) of randomised clinical trials demonstrated prolonged survival with (neo)adjuvant PCV chemotherapy (procarbazine, lomustine [CCNU], vincristine) in newly diagnosed anaplastic oligoastrocytoma and oligodendroglioma [40, 41], but benefit was mainly present in prognostically favourable molecular subgroups of patients (in particular co-deletion of 1p/19q) [II, B].</i></p> <p><i>In newly diagnosed anaplastic oligoastrocytoma and oligodendroglioma (...) time to failure of both chemotherapy and radiation was similar whether patients were treated initially with chemotherapy (and received RT at first progression) or were treated with initial RT (and received chemotherapy at progression) [I, A].</i></p> <p><i>Rare activating BRAF mutations can be identified in 3%–5% of GBM; whether the BRAF inhibitors are effective (alone or in combination) in this subgroup of tumours is subject of ongoing clinical research protocols.</i></p> <p><u>Levels of evidence:</u></p> <p><i>I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</i></p> <p><i>II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</i></p> <p><i>III Prospective cohort studies</i></p> <p><i>IV Retrospective cohort studies or case-control studies</i></p> <p><i>V Studies without control group, case reports, experts opinions</i></p> <p><u>Grades of recommendation</u></p> <p><i>A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i></p> <p><i>B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</i></p> <p><i>C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional</i></p> <p><i>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i></p> <p><i>E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2023, Ameryka, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą leczenia populacji pediatrycznej i uwzględniają mutacje BRAFV600E.</p> <p><i>All patients with pediatric diffuse high-grade gliomas should be cared for by a multidisciplinary team with experience managing central nervous system (CNS) tumors.</i></p> <p><i>Treatment for pediatric diffuse high-grade gliomas frequently includes surgery, radiation therapy (RT), and chemotherapy. • Goals of surgery include the safe reduction of tumor-associated mass effect and obtaining adequate tissue for histologic and molecular classification. • Referral for cancer predisposition evaluation and/or genetic counseling should be considered</i></p> <p><i>Pediatric CNS Cancers (participation in a clinical trial is strongly encouraged) – Principles of systematic therapy:</i></p> <p><u>Adjuvant therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferred regimen: radiotherapy+ concurrent TMZ^a + adjuvant TMZ^a + lomustine • Other recommended regimens: RT^b + concurrent TMZ^a + adjuvant TMZ^a; <p><i>Age<3 years: targeted therapy, if BRAF V600E mutated: dabrafenib/ trametinib or vemurafenib</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Useful in certain circumstances: RT^b +/- concurrent TMZ^a + adjuvant targeted therapy including, but not limited to: if BRAF V600E mutated, dabrafenib/ trametinib or vemurafenib <p><u>Recurrent or progressive disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferred regimen: Targeted therapy including, but not limited to: If BRAF V600E mutated, dabrafenib/trametinib or vemurafenib <p><i>Other recommended regimens: reirradiation if feasible</i></p> <p><i>Useful in certain circumstances: for palliation: oral etoposide/ bevacizumab/ nitrosoureas (lomustine or carmustine)</i></p> <p><i>All recommendations are 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p>^aTMZ – temozolomide ^bRT – radiotherapy</p>
<p>The European Society for Paediatric Oncology, SIOP HGG Working group, 2025, Europa, https://www.science-direct.com/science/article/pii/S2772610X24000709</p>	<p><i>There is currently no standard of care for the treatment of recurrent/ progressive hemispheric HGG.</i></p> <p><i>Recurrent/progressive hemispheric high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype patients and diffuse hemispheric glioma H3 G34-mutant</i></p> <p><i>SIOP HGG Working Group recommends surgical resection, if feasible, at the time of relapse/progression combined with molecular pathology to identify potential targeted therapy, such as BRAF/MEK inhibitor, anti-EGFR therapy, CDK inhibitor. Patients should be enrolled into clinical trials if available.</i></p> <p><i>Given the lack of international cooperative trials for recurrent/progressive hemispheric high-grade glioma, it is reasonable to combine conventional multimodal treatment concepts, including re-irradiation, with targeted therapy based on molecular genetic findings.</i></p> <p><u>Conclusions:</u></p> <p><i>The levels of evidence for treatment recommendations for children diagnosed with pedHGGs are limited. Numerous efforts to generate new evidence by doing prospective studies pointing at this unmet need in neuro-oncology are ongoing. Translating and adapting adult treatment recommendations into paediatric practice can be challenging and might inadvertently lead to inappropriate management. Therefore, the medical community needs to develop research studies for this rare disease group, including investigation into the biology of diseases and treatment options</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

11.3.1. Opinia eksperta klinicznego

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 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	<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 nier refundowane, 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/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie 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	<i>Etopozyd, dokсорubicyna, ifosfamid</i>	<i>większość</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>Winkrystyna, cisplatyna, lomustyna, temodal</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<i>Pojedynczy pacjenci</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

Populacja

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

W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej w skojarzeniu z 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 24. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Dabrafenib Combined With Trametinib After Radiation Therapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed High-Grade Glioma NCT03919071	II	Rekrutuje	1	20.02.2020	30.09.2027	30.09.2027	58	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03919071?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=1	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.09.2027
Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors NCT02684058	II	Zakończone	2 lub kolejna	28.12.2017	23.08.2021	28.04.2023	151	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684058?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=2	31.07.2021 ¹
A Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine for Patients With Recurrent LGG or HGG With a BRAF Aberration NCT04201457	I/II	Rekrutuje	2 lub kolejna	12.12.2019	11.01.2023	30.06.2027	75	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201457?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=3	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.06.2027

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study NCT03975829	IV	Rekrutuje	2 lub kolejna	30.05.2019	28.12.2023	20.07.2026	250	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975829?term=trametinib%2C+dabrafenib&cond=high+grade+glioma&age=0&draw=1&rank=4	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 20.07.2026

* bd – brak danych

¹ Shahid S, Kushner BH, Modak S, Basu EM, Rubin EM, Gundem G, Papaemmanuil E, Roberts SS. Association of BRAF V600E mutations with vasoactive intestinal peptide syndrome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Oct;68(10):e29265. doi: 10.1002/pbc.29265. Epub 2021 Jul 31.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 12.03.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Spexotras 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	dabrafenib plus trametinib 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 HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	145 697
#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 26. 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	dabrafenib plus trametinib 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 HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	7 426
#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	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

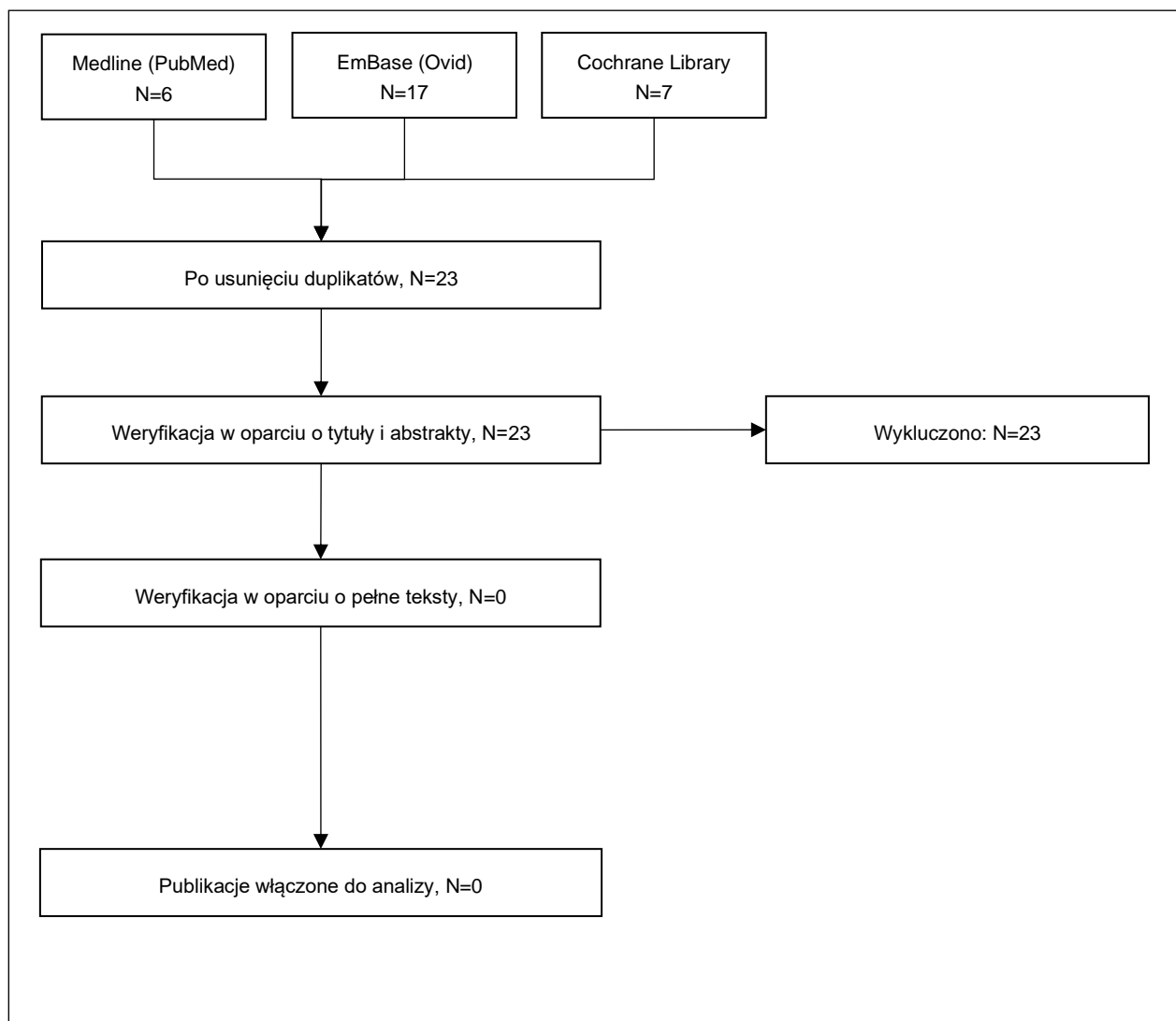
Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Spexotras w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 280 769
#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	6066
#11	(Gliomas or glioma* or glioma or HGG or high-grade glioma or Tumor* Glial Cell or Malignant Glioma or mixed glioma* or malignant gliomas).af	121 290
#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 #9 and #10 and #11 and #12 and #13	17

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Spexotras

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

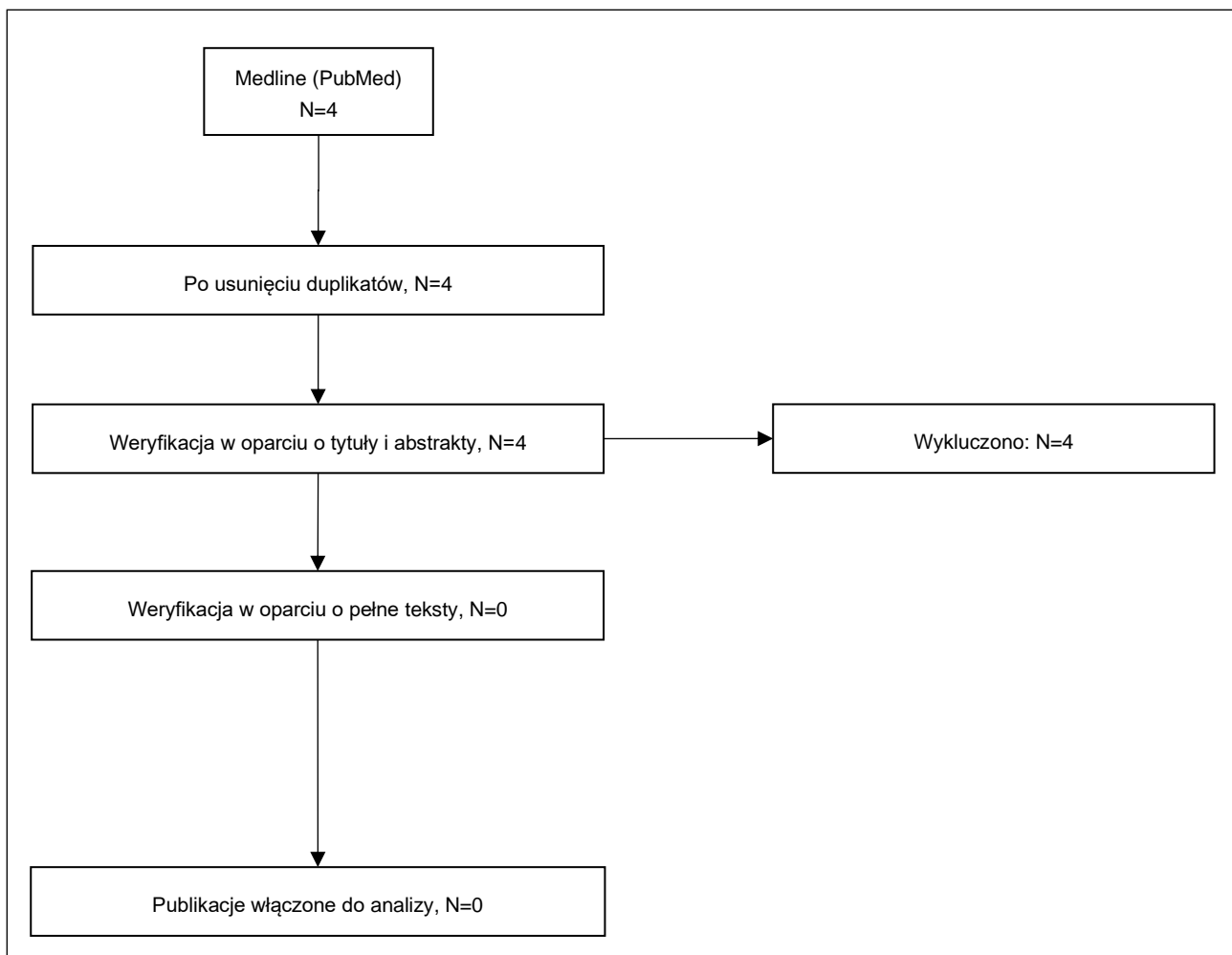
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Spexotras [data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 866 652

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(Spexotras) OR (trametinib) OR (trametinib dimethyl sulfoxide)	2 610
#3	(dabrafenib)	2 062
#4	Gliomas OR glioma* OR glioma OR HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	145 426
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Spexotras

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT