



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib)**  
**we wskazaniu:**  
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.18.2018

Data ukończenia: 3 lipca 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Limited.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (ang. complete response),
<b>cuSCC</b>	rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EU</b>	Unia Europejska (ang. European Union)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>IQR</b>	przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuc
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PD-L1</b>	ligand programowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1)
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy .....	18
6.3. Wyniki.....	19
6.3.1. Analiza skuteczności .....	19
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>20</b>
7.1. Wyniki badania BRF113928.....	20
7.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	21
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>25</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>30</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30
13.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem .....	33
13.3. Skale oceny jakości dowodów i siły rekomendacji .....	34

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14.06.2018 r., znak pisma: PLD.46434.2891.2018.1.AK – zlecenie dotyczące Tafinlar (dabrafenib)

14.06.2018 r., znak pisma: PLD.46434.2892.2018.1.AK – zlecenie dotyczące Mekinist (trametytib)<sup>1</sup>

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
  - Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg,
  - Mekinist (trametytib), tabletki á 2 mg.

▪ Wnioskowane wskazanie:

Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ██████████ – koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib)
- ██████████ – koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Mekinist (trametytib)

<sup>1</sup> W zleceniu MZ podano nazwę substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym Mekinist – trametytib. W niniejszym raporcie posługiwano się, jednak nazwą trametytib ze względu na fakt, iż nazwa ta jest powszechnie stosowana w Polsce.

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismami z dnia 11.06.2018 r., znak PLD.46434.2891.2018.1.AK oraz znak PLD.46434.2892.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib) oraz Mekinist (trametytib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z informacją przekazaną przez Panią dr hab. n. med. Renatę Zauchę (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), która przygotowała opinię do wniosków dotyczących powyższych produktów leczniczych, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dabrafenib i trametytib w analizowanym wskazaniu będą stosowane w ramach terapii skojarzonej. Ze względu na powyższe niniejsze opracowanie zostało przygotowane dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem.

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34). W załączniku do zlecenia wskazanie to zostało zawężone do pacjentów z rakiem gruczolowym płuca i obecnością mutacji BRAF po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie, tj. co najmniej II linia leczenia. Zgodnie z ChPL dla analizowanych produktów oceniana terapia może być stosowana wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600, co wynika z mechanizmów działania tych leków. Jednocześnie ChPL nie ogranicza możliwości stosowania analizowanych leków do konkretnych linii leczenia NDRP.

### Problem zdrowotny

Rak gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*) stanowi około 35% pierwotnych nowotworów płuca. W Polsce zachorowalność na raka oskrzela i płuca w latach 2011–2015 wzrastała od 20 805 przypadków w 2011 roku do 21 963 przypadków w 2015 roku. Jednocześnie wraz ze wzrostem zachorowalności w tym okresie wzrastała umieralność z powodu raka oskrzela i płuca i wyniosła 22 216 przypadków w 2011 roku i 23 715 przypadków w 2015 roku.

Jedną z przyczyn raka gruczolowego płuca mogą być nieprawidłowości w genach kodujących białka bądź domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu. Są to między innymi geny PiK3CA, DDR2, BRAF. Ich aktywacja powoduje ciągłą stymulację komórki do dojrzewania, dzielenia się, proliferacji i przeżycia. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NDRP. W przypadku wykrycia mutacji BRAF w NDRP prawie 80% z nich stanowi mutacja w V600E następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15.

### Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje amerykańskich wytycznych odnoszących się do leczenia raka płuc z mutacją BRAF V600E. W wytycznych NCCN z 2018 roku przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia gruczolakoraka z mutacją BRAF V600E, a w wytycznych ASCO z 2017 roku przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia raka niedrobnokomórkowego płuc IV stopnia z mutacją BRAF V600E. Zarówno w wytycznych NCCN z 2018 roku oraz wytycznych ASCO z 2017 roku dopuszczone jest stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem. Również dwaj eksperci kliniczni, od których uzyskano opinie, wskazali ocenianą terapię jako najskuteczniejszą w omawianym wskazaniu. Prof. Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, zaznaczył również, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem będzie uwzględniona w nowych, przygotowywanych obecnie wytycznych PTOK.

Innymi niż wnioskowane leki, terapiami zalecanymi w odnalezionych wytycznych w leczeniu raka gruczolowego płuc z mutacją BRAF V600E są: chemioterapia, terapia działająca na punkty kontrolne układu odpornościowego (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) oraz wemurafenib/dabrafenib w monoterapii – stosowane w przypadku nietolerancji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem. Chemioterapia nie może stanowić komparatora, gdyż zgodnie z wnioskiem MZ terapia dabrafenibem i trametytibem będzie stosowana u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią (co najmniej II linia leczenia). Pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab oraz wemurafenib nie są obecnie w Polsce refundowane w omawianym wskazaniu i z powodu ich wysokiej ceny nie są dostępne dla pacjenta. Z tych względów nie mogą zostać uznane za komparator.

W związku z powyższym za komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem przyjęto najlepszą dostępną terapię wspomagającą (BSC).

### Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem

z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Odnaleziono natomiast badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C). W ramach kohorty B pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną dabrafenibem i trametyninibem. Dane dla kohorty B pochodzą z publikacji pełnotekstowej Planchard 2016 oraz dodatkowo włączonego abstraktu konferencyjnego Planchard 2017, w którym przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji.

W publikacji Planchard 2016 okres obserwacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametyninibem wynosił 11,6 miesiąca, w tym okresie zmarło 23 pacjentów (40%). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6).

W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 miesiąca (abstrakt prezentuje dane dla kohorty A i B; najprawdopodobniej podana mediana dotyczy okresu obserwacji pacjentów z obu grup). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca (95%CI: 14,3; nie do oszacowania). W tym okresie zmarło 33 pacjentów. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).

Odnalezione badania oraz przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzują się pewnymi ograniczeniami, m.in.: brak jest badań, w których terapię skojarzoną dabrafenibem i trametyninibem porównano z właściwym komparatorem; w kohorcie B badania BRF113928 jedynie 57 pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną dabrafenibem i trametyninibem w ramach co najmniej drugiej linii leczenia; dane dostępne dla dłuższego okresu obserwacji badania BRF113928 pochodzą z abstraktu, a nie publikacji pełnotekstowej.

### **Bezpieczeństwo**

W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametyninibem w ramach kohorty B badania BRF113928 prawie wszyscy pacjenci (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, wymioty, biegunka, astenia i zmniejszenie apetytu (każde z powyższych zdarzeń wystąpiło u ponad 30% pacjentów). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia były neutropenia, hiponatremia i anemia.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Oszacowany koszt brutto rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie około ████████ PLN. Przyjmując, na podstawie opinii ekspertów klinicznych, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 42 osoby, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wszystkim pacjentom z populacji docelowej wyniesie ok. █████ mIn PLN brutto, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 42 pacjentów wyniosą ok. █████ mIn PLN brutto.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 11.06.2018 r., znak PLD.46434.2891.2018.1.AK oraz PLD.46434.2892.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg,
- Mekinist (trametytib), tabletki á 2 mg

we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34).

Zgodnie z informacją przekazaną przez dr hab. n. med. Renatę Zauchę (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), która przygotowała opinię do wniosków dotyczących powyższych produktów leczniczych, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dabrafenib i trametytib w analizowanym wskazaniu będą stosowane w ramach terapii skojarzonej. Ze względu na powyższe niniejsze opracowanie zostało przygotowane dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem. Również ChPL Tafinlar i Mekinist wskazują, iż w analizowanym wskazaniu leki te muszą być stosowane w skojarzeniu.

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34). W załączniku do zlecenia wskazanie to zostało zawężone do pacjentów z rakiem gruczołowym płuca i obecnością mutacji BRAF po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie, tj. co najmniej II linia leczenia. Zgodnie z ChPL dla analizowanych produktów oceniana terapia może być stosowana wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600, co wynika z mechanizmów działania tych leków. Jednocześnie ChPL nie ogranicza możliwości stosowania analizowanych leków do konkretnych linii leczenia NDRP.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby.

Zgodnie z podziałem klinicznym i histopatologicznym wyróżnia się dwa rodzaje raków płuca: niedrobnokomórkowy (80-85%) i drobnokomórkowy (15%). Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) dzieli się dodatkowo na trzy postaci histologiczne: rak gruczolowy, płaskonabłonkowy oraz wielkomórkowy.

Rak gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.

Źródło: raport OT.422.11.2018\_Herceptin (*trastuzumab*), Szczeklik 2017

#### Etiologia i patogeneza

Na zainicjowanie i progresję procesu nowotworowego wpływają różne czynniki:

- nieprawidłowości w regulacji cyklu komórkowego — mutacje protoonkogenów i genów supresorowych;
- zaburzenia procesu naprawy DNA;
- wzmożona ekspresja czynników wzrostu i angiogenezy;
- unikanie apoptozy (mutacje genów anty- i proapoptotycznych);
- wzmożona aktywność telomerazy;
- inwazja tkankowa i proces metastazy.

Do jednych z przyczyn nowotworu płuca należą nieprawidłowości w genach kodujących białka bądź domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu o charakterze kinaz, będące częścią szlaków przekazywania informacji z błony komórkowej do jądra. Są to między innymi geny *PIK3CA*, *DDR2*, *BRAF*. Ich aktywacja powoduje ciągłą stymulację komórki do dojrzewania, dzielenia się, proliferacji i przeżycia. Mutacje w genie *BRAF* prowadzą do aktywacji białek, a w konsekwencji do aktywacji szlaków sygnałowych kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen.

Źródło: Potempa 2014, Garrido-Castro 2013, Kutkowska 2016

#### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka oskrzela i płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2005-2015. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2016-2017.

Tabela 1. Zachorowalność na raka oskrzela i płuca w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460
Kobiety	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503
Ogółem	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963

**Tabela 2. Umieralność na raka oskrzela i płuca w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238
Kobiety	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475
Ogółem	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176	23 715

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Zgodnie z publikacją Szczeklik 2017 gruczolakorak stanowi w Polsce około 35% pierwotnych nowotworów płuca.

W literaturze brak jest dokładnych danych o epidemiologii raka gruczolowego z mutacją w genie BRAF V600E. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NDRP. W przypadku wykrycia mutacji BRAF w NDRP prawie 80% z nich stanowi mutacja w V600E następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15.

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się z prośbą o informację do ekspertów klinicznych. Wg opinii prof. Pawła Krawczyka, liczba chorych w Polsce, którzy realnie mogliby skorzystać z terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wynosi ok. 5–7 rocznie. Natomiast w opinii prof. Krzakowskiego liczba chorych ze wskazaniami do leczenia dabrafenibem i trametynibem wynosi około 35–40 rocznie.

Źródło: Garrido-Castro 2013, Kutkowska 2016, opinie eksperckie

### Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby. Są to objawy powszechnie występujące w infekcjach górnych dróg oddechowych, zapaleniu płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

- Ocena stanu sprawności

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG**

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Źródło: raport OT.422.11.2018\_Herceptin (trastuzumab)

### Rokowanie

Mimo stałego postępu w diagnostyce i terapii wskaźniki przeżycia chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca wciąż pozostają niezadowolające. Przeżycie 5-letnie pacjentów z NDRP wynosi około 15%. Jest to spowodowane głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania i brakiem możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego.

Według Baik 2017 istnieją ograniczone dane odnoszące się do znaczenia prognostycznego mutacji BRAF w porównaniu z innymi mutacjami. W badaniu z udziałem pacjentów z nieresekcyjnym rakiem gruczolowym z mutacją BRAF V600 w IIIB/IV stopniu zaawansowania wykazano, iż 3-letni OS wynosi 23,6%, podczas gdy u pacjentów z mutacją EGFR 38,1%, a u pacjentów z mutacją KRAS 12,8%. Natomiast badanie French National Cancer Institute wykazało, że u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF mediana OS wyniosła 13,8

miesiący, podczas gdy u pacjentów z mutacją KRAS wyniosła ona 11,77 miesiąca. W publikacji Baik 2017 zaznaczono, iż badania obejmowały heterogeniczne grupy pacjentów i wymagane jest prowadzenie dalszych badań, które pozwoliłyby na ocenę rokowania u pacjentów z mutacją BRAF.

Zgodnie z opinią prof. Pawła Krawczyka *rokowanie pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją V600E genu BRAF w Polsce jest takie same jak całej populacji chorych na NDRP leczonych chemioterapią. W opinii eksperta wprowadzenie nowej terapii powinno poprawić jakość życia pacjentów i u części z nich doprowadzić do ustąpienia objawów takich jak: kaszel, ból, duszność itp.*

Natomiast zdaniem dr. Macieja Bryła rokowanie chorych z zaawansowanym stadium choroby jest niepomyślne. *Niezależnie od stosowanego leczenia u chorych dochodzi do progresji i zgonu. Leczenia ma za zadanie zarówno przedłużyć czas życia chorych, poprawić jego jakość i zminimalizować obciążenia chorego zarówno chorobą jak i leczeniem.*

*Źródło: Potempa 2014, opinie eksperckie, Baik 2017*

## **Leczenie**

### Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostatycznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych, jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i docetaksel. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed.

Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

### Celowana monoterapia

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej. Najważniejszą grupę leków ukierunkowanych molekularnie, o znanych czynnikach predykcyjnych tworzą inhibitory kinaz tyrozynowych (erlotynib, gefitynib, afatynib, kryzotynib, certynib).

### Skojarzona terapia

Skojarzenie nowoczesnych metod leczenia farmakologicznego ma również uzasadnienie, jako uzupełnienie metod leczenia radykalnego opartego na radioterapii i chirurgii. Skojarzona terapia może być bardziej skuteczna, ponieważ oddziałuje na wiele procesów fizjologicznych (apoptoza, różnicowanie, angiogeneza, powstawanie przerzutów, reakcja układu immunologicznego) oraz pozwala na użycie dużo mniejszych stężeń związków. Łączenie różnych metod leczenia, w tym opartego na klasycznej chemioterapii i lekach celowanych, pozwala przede wszystkim na przełamanie pierwotnej oporności komórek nowotworowych na pojedyncze leki, a także zmniejsza możliwość nabycia tej oporności.

### Leczenie pacjentów z mutacją BRAF

We francuskim badaniu oceniającym profil molekularny i wyniki leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc we Francji (program finansowany przez French National Cancer Institute) wykazano, iż pacjenci z mutacją BRAF w I linii leczenia stosowali terapię opartą o premetreksed, natomiast w II linii leczenia większość pacjentów (57%) pozostawało na najlepszej terapii podtrzymującej.

*Źródło: raport OT.422.11.2018\_Herceptin (trastuzumab), Kutkowska 2016, Barr Kumarakulasinghe 2015, Barlesi 2016*

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tafinlar, kapsułki twarde á 75 mg*
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XE23 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	dabrafenib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)**
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dane z badań biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (m.in.: BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF WT, CRAF WT).

Źródło: ChPL Tafinlar, zlecenie MZ

\*w zleceniu wskazano, iż wniosek dotyczy 3 opakowań leku, zawierających łącznie 360 kapsułek. Na Obwieszczeniu MZ widnieją dwie prezentacje produktu Tafinlar zawierającego kapsułki o gramaturze 75 mg; EAN 5909991078607 – 28 tabl. oraz EAN 5909991078645 – 120 kaps.

\*\* w załączniku do wniosku wskazano, iż terapia jest przeznaczona dla pacjenta z rozpoznaniem rak gruczołowy płuca z mutacją BRAF V600E oraz będzie stosowana w drugiej linii leczenia.

Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mekinist, tabletki powlekane á 2 mg*
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XE25 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	trametytib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)**
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka trametytibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Trametytib 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 szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametytib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Źródło: ChPL Mekinist, zlecenie MZ

\* w zleceniu wskazano, iż wniosek dotyczy 3 opakowań leku, zawierających łącznie 90 tabletek; na Obwieszczeniu MZ widnieje jedna prezentacja produktu Mekinist zawierającego tabletki o gramaturze 2 mg (EAN 5909991141851 – 30 tabl.)

\*\* w załączniku do wniosku wskazano, iż terapia jest przeznaczona dla pacjenta z rozpoznaniem rak gruczołowy płuca z mutacją BRAF V600E oraz będzie stosowana w drugiej linii leczenia.

W ChPL Tafinlar i Mekinist zaznaczono, że przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem i trametytibem należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

W powyższych dokumentach wskazano również, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem prowadzi do zahamowania dwóch kinaz szlaku RAS/RAF/MEK/ERK (aktywowanego konstytutywnie przez mutacje onkogenne w BRAF), tj. kinazy MEK i RAF i dlatego skojarzenie powyższych leków zapewnia jednocześnie zahamowanie szlaku.

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 6. Status rejestracyjny produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib)**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	26 sierpnia 2013, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Czerniak</u> Dabrafen b w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Dabrafen b w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Tafinlar

Według ChPL produkt leczniczy Tafinlar zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania”.

**Tabela 7. Status rejestracyjny produktu leczniczego Mekinist (trametytib)**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	30 czerwca 2014, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Czerniak</u> Trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafen bem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametytibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Trametytib w skojarzeniu z dabrafen bem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Mekinist

Według ChPL produkt leczniczy Mekinist zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania”.

Produkty lecznicze Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) zostały zarejestrowane przez Komisję Europejską do stosowania w UE jako terapia skojarzona we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, 27 marca 2017 roku.<sup>2</sup>

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

<sup>2</sup> EMA. Mekinist. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf) [dostęp: 26.03.2018]

**Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Maciej Bryl Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	-	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-	-

Jako uzasadnienie stwierdzenia, iż analizowana terapia prowadzi do poprawy stanu zdrowia, ratuje życie i zapobiega przedwczesnemu zgonowi prof. Krawczyk powołał się na wytyczne amerykańskie (NCCN) oraz europejskie (ESMO), które rekomendują stosowanie dabrafenibu i trametynibu u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją w genie BRAF V600E zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia. Jednakże analitycy Agencji nie odnaleźli wytycznych ESMO, w których odniesiono by się do stosowania powyższej terapii w analizowanym wskazaniu. Ponadto prof. Krawczyk powołał się na wyniki badania klinicznego II fazy BRF113928, w którym terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem przyjmowało 57 chorych jako drugą lub kolejną linię leczenia NDRP z mutacją BFAR V600E. W powyższym badaniu *odpowiedź na leczenie wystąpiła u 63% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,8 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji choroby 10,2 miesiąca; 43% chorych przeżyło bez progresji jeden rok, a 22% – ponad 2. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w tej grupie pacjentów 18,2 miesiąca, przy czym jeden rok przeżyło 66% chorych, a dwa lata – 39% chorych. Terapia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK była skuteczniejsza od monoterapii dabrafenibem. Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2. stopnia toksyczności wg CTC. Jednak u 56% chorych stwierdzono wystąpienie poważnych zaburzeń funkcjonowania niektórych narządów, a 4 chorych zmarło w ich wyniku, chociaż działania ten nie musiały być w związku ze stosowanym leczeniem (np. leukopenia i niedokrwistość). Stany gorączkowe wystąpiły u 16% chorych, a rak płaskonabłonkowy skóry u 4% chorych, co było ściśle związane z leczeniem.* Ponadto ekspert wskazał, iż porównując te dane z danymi z innych badań klinicznych dotyczących skuteczności chemioterapii I i II linii oraz skuteczności innych inhibitorów kinaz, np. inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, należy stwierdzić, że inhibitory BRAF i MEK u chorych z mutacją w genie BRAF V600E wykazują wyższą skuteczności od chemioterapii i porównywalną skuteczność do inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. Toksyczność terapii dabrafenibem i trametynibem jest inna niż toksyczność związana ze stosowaniem chemioterapii lub IKT EGFR.

Doktor Bryl w uzasadnieniu do powyższej tabeli wskazał, iż *przedmiotowa terapia prowadzi do uzyskania znaczącego odsetka odpowiedzi na leczenie i istotnego wydłużenia życia.*

Eksperci w przesłanych opiniach wskazali również stan pacjenta przed leczeniem wnioskowaną technologią oraz po zastosowaniu wnioskowanej technologii oraz wskazali skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 10. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia**

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		X		X
	Jakieś problemy z chodzeniem	X		X	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X		X
	Jakieś problemy z samoopieką	X		X	



Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X		X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X		X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie			X	

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>3</sup>

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Maciej Bryl Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Duszność, kaszel, ból.	Duszność, kaszel, wyniszczenie, ból kości związany z obecnością przerzutów, objawy neurologiczne związane z przerzutami w mózgu.	Zgon, nasilenie dolegliwości choroby: duszność, ból nowotworowy, krwiotłucie, kaszel, postępujące wyniszczenie

Prof. Krzakowski zaznaczył, iż *wszystkie wymienione objawy występują w zaawansowanych nowotworach płuca*. Natomiast dr Bryl wskazał, iż *wszystkie wymienione następstwa wynikają z rozwijającej się aktywnej zaawansowanej choroby płuca*.

Nie podano danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

<sup>3</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu raka gruczołowego płuca przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.06.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione załączniku 13.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

**Interwencja:** terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem.

**Komparator:** najlepsza terapia wspomagająca (BSC) (ang. *best supportive care*). Biorąc pod uwagę opinie ekspertów oraz aktualne wytyczne praktyki klinicznej w chwili obecnej nie istnieją w Polsce terapie, stosowane w analizowanym wskazaniu, które mogłyby stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji. Wymieniana w wytycznych immunoterapia jest dostępna w ramach refundacji dla pacjentów z rakiem gruczołowym płuc, jednak jedynie jako pierwsza linia leczenia. Szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 11.

**Punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych zostanie rozważona możliwość włączenia do analizy serii i opisów przypadków.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych, w których porównywano stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z BSC w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast publikacje z badania II fazy BRF113928, w którym uczestniczyły 3 kolejno włączane kohorty pacjentów.

W badaniu BRF113928 w ramach kohorty A przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E. W ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E. Natomiast w ramach kohorty C przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP z mutacją BRAF V600E. Wyniki dla każdej z kohort przedstawiono w osobnych publikacjach.

Do niniejszego opracowania włączono wyłącznie publikację Planchard 2016, w której przedstawiono wyniki dotyczące kohorty B z badania BRF113928, co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji badań do niniejszego przeglądu.

Ponadto, dodatkowo przedstawiono zaktualizowane wyniki dla tej kohorty zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Planchard 2017.



### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W badaniu BRF113928, w ramach kohorty B, terapią skojarzoną dabrafenibem i trametyninem leczonych było 57 pacjentów z nawrotowym NDRP z mutacją BRAF. Wśród zakwalifikowanych pacjentów 98% (56 osób) stanowili pacjenci z rakiem gruczołowym płuc. W badaniu odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów RECIST wersja 1.1 (Tabela 9). Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Charakterystyka badania BRF113928 włączonego do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>BRF113928 (publikacja Planchard 2016, oraz abstrakt konferencyjny Planchard 2017)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>GlaxoSmithKline i Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie II fazy, wieloośrodkowe, nierandomizowane, przeprowadzone metodą otwartą (kohorta B)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Dabrafenib stosowany doustnie w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z trametyninem w dawce 2 mg raz dziennie.</p> <p>Terapia była przyjmowana w następujących po sobie (ciągłych) 21-dniowych cyklach. Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody lub śmierci.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Planchard 2016 – mediana okresu obserwacji wyniosła 11,6 miesiący (IQR 8,8-15,2) (kohorta B).</p> <p>Planchard 2017 (abstrakt) – mediana okresu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (dla dwóch analizowanych kohort – A i B).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18 lat) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP stopnia IV z mutacją BRAF V600E;</li> <li>• udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednej chemioterapii zawierającej związek platyny;</li> <li>• nie więcej niż trzy wcześniejsze terapie systemowe przerzutowego NDRP;</li> <li>• status mutacji BRAF V600E ustalony na podstawie testów diagnostycznych zatwierdzonych w ramach Clinical Laboratory Improvement Amendments lub odpowiadających im regulacjom poza USA;</li> <li>• możliwość oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1;</li> <li>• stan sprawności 2 lub niższy wg skali ECOG;</li> <li>• oczekiwana długość życia 3 miesiące lub dłuższa.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia inhibitorem BRAF lub MEK;</li> <li>• przyjmowanie terapii przeciwnowotworowej (dowolnego typu) 14 dni przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• aktywna choroba żołądkowo-jelitowa,</li> <li>• zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 59 włączonych do badania, z czego 57 pacjentów włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Dwoch pacjentów wykluczono z analizy, gdyż otrzymali ocenianą terapię w ramach pierwszej linii leczenia.</p> <p><u>Średni wiek pacjentów:</u> 64 lata (zakres 58–71 lat)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response) zdefiniowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową zgodnie z kryteriami RECIST v 1.1 (Tabela 9).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS) (ang. progression free survival) wg oceny badacza,</li> <li>• przeżycie całkowite (OS) (ang. overall survival),</li> <li>• bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.</li> </ul> <p><u>Punkty eksploracyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie mechanizmu molekularnego wrażliwości i oporności na dabrafenib i trametynin,</li> <li>• ocena związku między ekspozycją a odpowiedzią,</li> <li>• ocena DNA wyizolowanego z komórek w celu identyfikacji mutacji BRAF,</li> <li>• badanie związku między zmianami genetycznymi i skutecznością, bezpieczeństwem i farmakokinetyką.</li> </ul>

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, RECIST – kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)

**Tabela 9. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1**

Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian
<b>Kategorie odpowiedzi – zmian mierzalne</b>	
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.
<b>Kategorie odpowiedzi – zmian niemierzalne</b>	
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.
nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

CR (complete response) – całkowita odpowiedź, PR (partial response) - częściowa odpowiedź; SD (stable disease) – stabilizacja choroby, PD (progressive disease) – progresja choroby

\* – gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość badania BRF113928 została oceniona skalą NICE. Badanie otrzymało 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów, co świadczy o dobrej jakości badania. Przeprowadzoną ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Ocena jakości badania BRF113928 wg skali NICE<sup>4</sup>**

Pytanie	BRF113928
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	TAK
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem;
- liczba pacjentów włączona do kohorty B w badaniu BRF113928 była niewielka (N=57), jednak należy zauważyć, iż mutacja BRAF jest mutacją rzadką i dotyka 1-2% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc;
- w badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów;

<sup>4</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

- dane dostępne dla dłuższego okresu obserwacji niż zaprezentowany w publikacji Planchard 2016 pochodzą z abstraktu, który nie podlegał recenzji, stąd jego wartość jako dowodu naukowego jest znacznie niższa.

## 6.3. Wyniki

### 6.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w populacji pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600E uzyskane w badaniu BRF113928 przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższe wyniki przedstawiają najlepszą odpowiedź uzyskaną przez pacjentów w trakcie trwania obserwacji (ang. best response).

#### Planchard 2016

Dane prezentowane w publikacji Planchard 2016 pochodzą z okresu trwania badania, w którym mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta, natomiast mediana okresu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca. W tym okresie zmarło 23 pacjentów (40%); mediana czasu trwania leczenia dabrafenibem i trametytibem wyniosła 10,6 miesiąca (IQR 4,2; 12,2); 17 (30%) z 57 pacjentów przyjmowało terapię przez więcej niż 12 miesięcy.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem na podstawie badania BRF113928 (publikacja Planchard 2016)**

Punkt końcowy	Ocena badacza N=57	Ocena niezależnej komisji N=57
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) (miesiące), mediana	9,7 (95%CI: 6,9; 19,6)	8,6 (95%CI: 5,2; 19,1)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące), mediana	9,0 (95%CI: 6,9; 18,3)	9,0 (95%CI: 5,8; 17,6)
Potwierdzony całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. confirmed overall response rate), n (%)	36 (63,2%; 95%CI: 49,3; 75,6)	36 (63,2%; 95%CI: 49,3; 75,6)
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), n (%)	2 (4%)	0
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), n (%)	34 (60%)	36 (63%)
Stabilna choroba (ang. stable disease), n (%)	9 (16%)	4 (7%)
Progresja choroby (ang. progressive disease), n (%)	7 (12%)	8 (14%)
Kontrola choroby (ang. disease control)*, n (%)	45 (78,9%; 95%CI: 66,1; 88,6)	43 (75,4%; 95%CI: 62,2; 85,9)

\*kontrola choroby była zdefiniowana jako łączny odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią i stabilną chorobą

Odsetki pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie oraz z kontrolą choroby w ocenie niezależnej komisji oceniającej były zbliżone z oceną dokonaną przez badaczy. Jedynie w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie ocena dwóch pacjentów przeprowadzona przez badaczy nie była spójna z oceną komisji. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenia wyniosła 6 tygodni (IQR 6–10).

#### Planchard 2017 – abstrakt

W abstrakcie Planchard 2017 przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące przeżycia pacjentów z kohorty A i B badania BRF113928. W zaktualizowanej analizie mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 16,2 miesiąca, co stanowiło dodatkowe 10 miesięcy obserwacji (w abstrakcie nie podano danych odrębnie dla dwóch kohort). Mediana całkowitego przeżycia pacjentów z kohorty B leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametytibem wyniosła 18,2 miesiąca (95%CI: 14,3; nie do oszacowania). W tym okresie w kohorcie B zmarło 33 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem na podstawie badania BRF113928 (abstrakt Planchard 2017)**

Punkt końcowy	Wyniki* N=57
Przeżycie całkowite (OS) (miesiące), mediana	18,2 (95%CI: 14,3; nie do oszacowania)
Całkowita odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), n (%)	38 (66,7%; 95%CI: 52,9; 78,6)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące), mediana	9,8 (95%CI: 6,9; 16,0)
12-miesięczne przeżycie całkowite, n (%)	38 (66%; 95%CI: 52,4; 77,1)
24-miesięczne przeżycie całkowite, n (%)	22 (39%; 95%CI: 25,5; 52,1)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) (miesiące), mediana	10,2 (95%CI: 6,9; 16,7)
12-miesięczne przeżycie przez progresji choroby, n (%)	25 (43%; 95%CI: 29,8; 55,7)
24-miesięczne przeżycie przez progresji choroby, n (%)	13 (22%; 95%CI: 11,4; 35,6)

\*wartość n – obliczenia własne analityków Agencji

### Opinie ekspertów

Prof. Krzakowski w swojej opinii wskazał, iż *skuteczność leczenia ukierunkowanego dabrafenibem i trametytibem jest większa niż chemioterapii. Odsetek odpowiedzi obiektywnych po zastosowaniu chemioterapii wynosi 30–40% wobec 60–65% po zastosowaniu leczenia anty-BRAF + anty-MEK. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po chemioterapii i leczeniu anty-BRAF + anty-MEK wynosi odpowiednio 4–5 miesięcy i 10–11 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiąga odpowiednio 10–12 miesięcy oraz 24 miesiące.*

Doktor Bryl w swojej opinii odniósł się do danych z badania BRF113928 i wskazał, iż zastosowane leczenie w drugiej linii prowadzi do uzyskania odpowiedzi u 63,2% pacjentów, a kontroli choroby u 78,9% pacjentów. Dla leczenia stosowanego w drugiej linii OS wyniósł 10,2 miesiąca, a PFS 18,2 miesiąca. Zdaniem doktora *wyniki tego badania można porównać z obserwacjami dotyczącymi tej grupy chorych dostępnymi w opracowaniu Barlesi 2016, gdzie odsetek odpowiedzi dla drugiej linii wyniósł 8,5% a mediana czasu do progresji wyniosła 3,1 miesiąca (druga linia). Wskazuje to na znaczną efektywność proponowanej technologii medycznej w porównaniu z możliwą do zastosowania standardową terapią cytostatyczną.*

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### 7.1. Wyniki badania BRF113928

#### Zgony

Czterech z 57 (7%) pacjentów zmarło podczas badania z powody zdarzeń niepożądanych, które zostały ocenione jako niezwiązane z leczeniem (1 pacjent zmarł z powodu krwotoku do przestrzeni zaotrzewnowej, 1 z powodu krwotoku podpajęczynówkowego, 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej i 1 z powodu progresji choroby, która została oceniona jako cięższa niż typowa progresja).

#### Inne zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w grupie pacjentów z kohorty B badania BRF113928 (Planchard 2016) przedstawiono w tabeli poniżej.

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (98%), natomiast co najmniej jedno zdarzenie stopnia 3-4 wystąpiło u 49% pacjentów. W abstrakcie Planchard 2017 wskazano, iż nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem.

**Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem na podstawie badania BRF113928 (publikacja Planchard 2016)**

Zdarzenie niepożądane	N=57	
	n	%
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	7	12%
Czasowe przerwanie przyjmowanej terapii	35	61%
Zmniejszenie dawki	20	35%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	56	98%
Co najmniej jedno zdarzenie 3-4 stopnia	28	49%
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia (≥20%)</b>		
Gorączka	26	46%
Nudności	23	40%
Wymioty	20	35%
Biegunka	19	33%
Astenia	18	32%
Zmniejszenie apetytu	17	30%
Suchość skóry	15	26%
Obrzęk obwodowy	13	23%
Dreszcze	13	23%
Kaszel	12	21%
Wysypka	12	21%
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia (≥5%)</b>		
Neutropenia	5	9%
Hiponatremia	4	7%
Anemia	3	5%
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>		
Ogółem	32	56%
Gorączka	9	16%
Anemia	3	5%
Stan splątania	2	4%
Zmniejszenie apetytu	2	4%
Krwioplucie	2	4%
Hiperkalcemia	2	4%
Nudności	2	4%
Płaskonabłonkowym rak skóry	2	4%

## 7.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametytibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametytibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametytibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania ≥20%)

terapii skojarzonej należą: gorączka, nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, dreszcze, ból głowy, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie, wysypka i kaszel.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Tafinlar i Mekinist przedstawiono poniżej. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często  $\geq 1/10$ , często od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , rzadko od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ , częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem (641 pacjentów nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami i z zaawansowanym NDRP)**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy), brodawczak (brodawczak, brodawczak skóry), brodawka łojotokowa
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Neutropenia
	Często	Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość na leki)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznaną	Zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, krwotok (krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon)
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Niewydolność nerek
	Niezbyt często	Zapalenie nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka
	Często	Zapalenie błony śluzowej, choroba grypopodobna, obrzęk twarzy



<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

cuSCC – rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)

### EMA

Odnaleziono 2 komunikaty bezpieczeństwa dotyczące terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem o wystąpieniu sepsy.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c), data dostępu 28.06.2018 r.

### URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla produktów leczniczych Mekinist lub Tafinlar.

### FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem.

### WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio 3451; 3356), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy (1196; 1059), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (1116; 1100) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1033; 1087).

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktów leczniczych Tafinlar i Mekinist obejmującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem dla powyższego wskazania została oceniona pozytywnie przez Europejską Agencję Leków (EMA). Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 przeprowadzona przez EMA**

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
W jednym, głównym badaniu przeprowadzonym z udziałem 171 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 chorym podawano dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem, albo dabrafen b w monoterapii. Głównym kryterium oceny skuteczności działania leku był odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie oceniono za pomocą metod obrazowania ciała i danych klinicznych pacjentów. Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi u ponad 60% pacjentów, w porównaniu z 23% pacjentami stosującymi dabrafenib w monoterapii.	W przypadku przyjmowania dabrafen bu w skojarzeniu z trametytibem najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (obserwowanymi u więcej niż 20% pacjentów) były: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka, wysypka, ból stawów, wysokie ciśnienie krwi, wymioty i kaszel.	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang Committee for Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania terapii skojarzonej dabrafen bem i trametytibem przewyższają ryzyko. Komitet uznał, że terapia skojarzona dabrafen bem i trametytibem wykazała istotne kliniczne korzyści u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAV V600. Działania niepożądane zostały uznane za akceptowalne i możliwe do opanowania za pomocą odpowiednich środków.

Ponadto relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem dla powyższego wskazania została oceniona pozytywnie również przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA). Ocenę FDA przedstawiono poniżej.

**Tabela 15. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 przeprowadzona przez FDA**

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
Leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem skutkowało wysokim ORR (63%) wraz z wydłużonym czasem trwania odpowiedzi (u 64% trwającą ≥6 miesięcy), co świadczy o klinicznie istotnej przewadze nad dostępną terapią. Takie efekty leczenia pozwalają przewidywać dużą poprawę w przeżyciu wolnym od progresji choroby w przerzutowym NDRP i są uważane za bezpośredni dowód świadczący o korzystnym działaniu terapii.	Ogólnie rzecz ujmując, bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem zostało uznane za akceptowalne biorąc pod uwagę zaobserwowane korzyści. Jednoczesne stosowanie dabrafenibu i trametytynu wiąże się z poważnym ryzykiem wystąpienia nowych nowotworów, krwotoku z płuc (w przypadku śródmiąższowej choroby płuc), kardiomiopatii i ciężkich reakcji gorączkowych. Częstymi działaniami niepożądanymi (występującymi u ≥20% pacjentów) są: gorączka, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, suchość skóry, zmniejszenie apetytu, obrzęk, wysypka, dreszcze, krwotok, kaszel i duszności. Częstymi lub ciężkimi działaniami niepożądanymi skutkującymi modyfikacją dawki (tymczasowym odstawieniem leczenia, zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia jednym lub dwoma lekami) były gorączka, zmniejszona frakcja wyrzutowa, niewydolność oddechowa, biegunka, nudności, wymioty, neutropenia i dreszcze.	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem wykazała korzystną relację korzyści do ryzyka stosowania w podgrupie pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacją BRAF. Uzyskany ORR świadczy o znaczącej przewadze nad dostępnymi terapiami i klinicznej korzyści zastosowanej terapii.

Źródło: EMA Tafinlar, EMA Mekinist, Odogwu 2018

Ocenę relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 przygotowaną przez ekspertów Agencji przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem pacjentów z NDRP wg opinii ekspertów klinicznych**

Dane eksperta	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Maciej Bryl Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii
Korzyści	<i>Jest to terapia ściśle spersonalizowana – tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Korzyści z terapii są porównywalne do korzyści ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP, u których wykrywa się mutacje lub rearanżacje kierujące (kilkukrotnie wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię).</i>	-	<i>W rejestracyjnym badaniu klinicznym nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem a zdarzenia niepożądane zagrażające życiu były pojedyncze.</i>
Ryzyko	<i>Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametytibem u chorych na NDRP nie zostały zbadane w dużych grupach pacjentów (ze względu na rzadkie występowanie mutacji w genie BRAF). Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nie została porównana do standardowo stosowanej chemioterapii, a jedynie w przypadku chorych leczonych w 2. i kolejnych liniach do skuteczności monoterapii dabrafenibem.</i>	-	<i>Znaczny odsetek chorych (49-69% w zależności od kohorty) doświadczył nasilonych objawów. Prowadziło to do zaprzestania leczenia u 11-22% chorych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to gorączka, nudności, wymioty, biegunka, osłabienie, obrzęki obwodowe, wysypka skórna i utrata apetytu.</i>
Relacja korzyści do ryzyka	-	<i>Korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko związane z działaniami niepożądanymi (częstość toksyczności w stopniach 3-4 wynosi około 70%, ale w większości są odwracalne).</i>	<i>Oceniając relację korzyści do ryzyka przemawia ona na korzyść stosowania terapii szczególnie, że większość działań niepożądanych była odwracalna po wstrzymaniu podawania leczenia.</i>



## 9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu. W wytycznych klinicznych wskazano co prawda na możliwość zastosowania immunoterapii, dabrafenibu w monoterapii (brak rejestracji do stosowania w monoterapii) lub wemurafenibu (brak rejestracji w analizowanym wskazaniu), jednak terapie te nie są w Polsce refundowane w analizowanym wskazaniu. Ze względu na wysoki koszt stosowania powyższych leków, możliwość nabycia ich z prywatnych środków jest niewielka. Z tego względu należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza dostępna terapia wspomagająca.

Dane o kosztach 3-miesięcznej terapii wnioskowaną technologią przedstawione w tabeli poniżej pochodzą ze zlecenia otrzymanego z MZ. Koszt 3. miesięcznej terapii obejmuje podanie 360 kapsułek produktu leczniczego Tafinlar oraz 90 tabletek produktu leczniczego Mekinist. Ceny zbytu netto analizowanych produktów leczniczych przedstawione w zleceniu są [REDAKTOWANE] od cen widniejących na aktualnym Obwieszczeniu MZ, jednakże są [REDAKTOWANE] do cen obliczonych na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń–marzec 2018. W zleceniu nie wskazano uzasadnienia ceny.

**Tabela 17. Dane kosztowe dla terapii Mekinist (trametynib) + Tafinlar (dabrafenib)/1 pacjenta**

Dane kosztowe	Tafinlar/1 pacjent	Mekinist/1 pacjent	Terapia skojarzona
Cena 1 opakowania leku netto (PLN) – koszt miesięcznej terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cena 1 opakowania leku brutto (PLN) – koszt miesięcznej terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt 3. miesięcznej terapii brutto (PLN)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt rocznej terapii brutto (PLN)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według danych otrzymanych od prof. Macieja Krzakowskiego populacja pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją BRAF V600E obejmuje około 35-40 pacjentów rocznie. Zdaniem prof. Krawczyka populacja będzie obejmowała ok. 10 pacjentów rocznie. Natomiast zdaniem dr Bryla populacja docelowa będzie się wahać w zakresie 55-100 chorych rocznie.

Ze względu na znaczną rozbieżność wartości podanych przez ekspertów postanowiono przedstawić oszacowania wpływu na budżet płatnika przy uwzględnieniu 3 wariantów: wariant maksymalny – 100 osób, minimalny – 10 osób oraz wariant najbardziej prawdopodobny – zakładający, iż liczba pacjentów stosujących analizowaną terapię, będzie stanowiła średnią liczbę z wartości podanych przez ekspertów – 42 osoby.

W oszacowaniach założono, iż pacjenci będą leczeni przez cały rok oraz rozpoczną terapię w tym samym momencie.

**Tabela 18. Wpływ na budżet płatnika na podstawie liczebności pacjentów uzyskanych od ekspertów klinicznych**

Koszty	Tafinlar/1 pacjent	Mekinist/1 pacjent	Terapia skojarzona
Cena 1 opakowania leku brutto[PLN]	[REDAKTOWANE]*	[REDAKTOWANE]*	[REDAKTOWANE]*
Wariant prawdopodobny – 42 osób			
Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN] populacji docelowej*	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt brutto rocznej terapii [PLN] populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty	Tafinlar/1 pacjent	Mekinist/1 pacjent	Terapia skojarzona
Wariant minimalny – 10 osób			
Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN] populacji docelowej*	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt brutto rocznej terapii [PLN] populacji docelowej	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Wariant maksymalny – 100 osób			
Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN] populacji docelowej*	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt brutto rocznej terapii [PLN] populacji docelowej	■■■■■	■■■■■	■■■■■

\*ceny brutto oszacowane na podstawie zlecenia MZ

W wariantcie prawdopodobnym, oszacowany koszt terapii skojarzonej trwającej 3-miesiące z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym wyniesie ■■■ mln PLN (min-max: ■■■ – ■■■ mln PLN). Zakładając, że wszyscy pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, koszty z perspektywy płatnika publicznego wyniosą ■■■ mln PLN (min-max: ■■■ – ■■■ mln PLN).

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org),
- <http://kce.fgov.be>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com),
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.06.2018 r. Ze względu na fakt, że wskazania rejestracyjne produktów leczniczych Mekinist oraz Tafinlar rozszerzono o wskazanie dotyczące zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600 w marcu 2017 roku<sup>5</sup>, wyszukiwano jedynie wytyczne opublikowane po tej dacie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>5</sup> European Medicine Agency Mekinist - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf)

Tabela 19. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje*
NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)	Diagnoza i leczenie NDRP	<p>Wytyczne odnoszą się do terapii pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz wskazują na możliwość zastosowania dabrafenibu oraz trametynibu u pacjentów z NDRP IV stopnia z analizowaną mutacją.</p> <p>W przypadku gruczolakoraka z przerzutami i mutacją BRAF należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dabrafenib z trametynibem</b> (kategoria 2A) (w przypadku nietolerancji terapii stosuje się monoterapię dabrafenibem lub wemurafenibem), a następnie w przypadku progresji stosuje się zależnie od stanu sprawności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PS 0-2 – terapię układową (CIS+PEM lub CIS+GEM) (kategoria 2A);</li> <li>○ PS 3-4 – najlepszą terapię wspomagającą (BSC) (kategoria 2A);</li> </ul> </li> <li>• terapię układową zależną od stanu zdrowia (zgodnie z tym co przedstawiono powyżej) a następnie w przypadku progresji terapię <b>dabrafenibem z trametynibem</b> (kategoria 2A).</li> </ul> <p>W porównaniu z wcześniejszymi zaleceniami, z najnowszych wytycznych usunięto fragment mówiący o tym, iż chociaż rozsądnym może wydawać się stosowanie w pierwszej linii leczenia nowotworów z mutacją BRAF V600E pembrolizumabu, jeśli PD-L1<math>\geq</math>50%, nie ma danych dotyczących skuteczności terapii w tej podgrupie pacjentów. Dane dotyczące drugiej linii leczenia sugerują, że immunoterapia jest mniej skuteczna, bez względu na ekspresję PD-L1, w nowotworach z aktywnymi mutacjami (ang. actionable mutation).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
ASCO 2017 (Stany Zjednoczone)	Terapia systemowa pacjentów z NDRP IV stopnia	<p>Wytyczne odnoszą się do terapii pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz wskazują na możliwość zastosowania dabrafenibu oraz trametynibu u pacjentów z NDRP IV stopnia z analizowaną mutacją.</p> <p>Leczenie pacjentów z mutacją BRAF, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów nieleczonych wcześniej terapią wpływającą na punkty kontrolne układu odpornościowego i z ekspresją PD-L1 TPS &gt;1% rekomenduje się atezolizumab, niwolumab lub pembrolizumab (rodzaj rekomendacji: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła zalecenia: słaba);</li> <li>• w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię działającą na punkty kontrolne układu odpornościowego opcją terapeutyczną w ramach III linii terapii jest <b>dabrafenib</b> w monoterapii lub <b>w skojarzeniu z trametynibem</b> (rodzaj rekomendacji: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła zalecenia: umiarkowana).</li> </ul> <p><i>Większość autorów nie zgłosiła konfliktów interesów.</i></p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania.</i></p>

CIS – cisplatyna, GEM – gemcytabina, PEM – pemetrekset, PS – stan sprawności (ang. performance status), TPS – skala stopnia wybarwienia guza (ang. Tumor Proportion Score)

\*informację o sile zaleceń zamieszczono w załączniku 13.3

Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuc) z mutacją BRAF V600. Wytyczne NCCN nie wskazują preferowanej kolejności stosowania terapii celowanej względem chemioterapii. Terapia dabrafenibem i trametynibem jest możliwa do zastosowania jako pierwsza linia leczenia lub druga linia leczenia w przypadku progresji po terapii systemowej. Natomiast wytyczne ASCO z 2017 roku zalecają w przypadku progresji po chemioterapii zastosowanie immunoterapii, a następnie (w III linii leczenia) w przypadku progresji stosowanie u tych pacjentów terapii skojarzonej dabrafenibem w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem. Jednakże jak podkreślono w wytycznych ASCO korzyść terapeutyczna z terapii działającej na punkty kontrolne układu odpornościowego u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF jest nieznana. Tacy pacjenci nie byli identyfikowani w badaniach NDRP, w których oceniono immunoterapię. Ponadto brak jest badań, w których dokonano porównania immunoterapii i terapii inhibitorami BRAF/MEK u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF. Biorąc pod uwagę ograniczone dowody, panel ekspertów ASCO nie mógł jednoznacznie określić, która opcja leczenia jest skuteczniejsza, bądź jaka sekwencja leczenia jest optymalna w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wytyczne ASCO wskazują na możliwość stosowania pembrolizumabu, niwolumabu lub atezolizumabu (nieformalny konsensus, jakość dowodów niewystarczająca), w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją BRAF rozważano te leki jako możliwe komparatory. Dwa pierwsze leki są finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” od 1 maja 2018 r. – pembrolizumab w ramach 1-wszej linii leczenia NDRP u pacjentów niepoddawanych wcześniej terapii systemowej ze względu na zaawansowaną postać nowotworu (ekspresja

PD-L1  $\geq$  50%), a niwolumab w 2-giej linii leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Atezolizumab nie jest refundowany w Polsce w zarejestrowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP). Ze względu na to, że zgodnie z powyższymi informacjami immunoterapia nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu (populacją docelową są chorzy z rakiem gruczołowym płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie), nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej terapii skojarzonej. Ponadto biorąc pod uwagę fakt, iż wniosek dotyczy terapii z zastosowaniem inhibitora BRAF, a nie immunoterapeutyku, można przypuszczać iż stan pacjentki nie pozwala na zastosowanie immunoterapii. Należy również zauważyć, iż z najnowszych wytycznych NCCN z 2018 r. dotyczących terapii pacjentów mutacją BRAF V600E usunięto zapis dotyczący możliwości stosowania pembrolizumabu.

W ramach wyboru komparatora rozważano również możliwość zastosowania innej terapii składającej się z inhibitora BRAF i inhibitora MEK, czyli wemurafenibu (wymienianego w wytycznych) i kobimetyntibu. Powyższe leki są zarejestrowane i refundowane w Polsce jedynie w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry stąd nie mogą stanowić komparatora dla analizowanej terapii.

*Profesor Krawczyk wskazał, iż obecnie u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją V600E genu BRAF po wyczerpaniu możliwości leczenia – chemioterapii I i II linii; ewentualnie immunoterapii I linii w przypadku ekspresji PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych, a następnie chemioterapii – nie ma w Polsce możliwości zastosowania aktywnego leczenia. Możliwa jest jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.*

*Doktor Bryl wskazał natomiast, iż obecnie nie ma aktywnego leczenia dedykowanego w tym wskazaniu. Nie prowadzi się wykrycia mutacji BRAF V600E ze względu na brak refundowanego aktywnego leczenia dla tej mutacji. Pacjenci (z mutacją BRAF V600E – przypis analityka) stanowią subpopulację chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca i ich leczenie nie odbiega od leczenia pacjentów EGFR i ALK ujemnego raka gruczołowego płuca. Leczeniem referencyjnym u tych pacjentów jest połączenie pemetreksedu z pochodną platyny w pierwszej linii leczenia a następnie docetaksel w drugiej linii. Po wyczerpaniu możliwości chemioterapii nie prowadzi się aktywnego leczenia.*

Profesor Krawczyk zawarł informacje, że u chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca bez wykrytych nieprawidłowości genetycznych w I linii i II linii leczenia stosowana jest chemioterapia. Inną opcją leczenia jest immunoterapia, dotyczy ona jednak tylko chorych w dobrym stanie sprawności i spełniających wymogi programu lekowego. Profesor wskazał również, iż immunoterapia u chorych z mutacjami kierującymi jest prawdopodobniej mniej skuteczna niż chemioterapia (wykazano to na przykładzie chorych z mutacjami w genie EGFR). Ze względu na brak refundacji inhibitorów BRAF i MEK w analizowanym wskazaniu, a co z tym związane, niewykonywanie badań wykrywających mutację V600E w genie BRAF, nie można, zdaniem eksperta, stwierdzić jaka technologia medyczna byłaby w Polsce najskuteczniejsza w analizowanym wskazaniu.

Profesor Krzakowski wśród stosowanych terapii w analizowanym wskazaniu wymienił chemioterapię 2-lekową lub w monoterapii. Jako najskuteczniejszą terapię wymienił skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK. Podkreślił również, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametyntibem nie została zawarta w wytycznych leczenia PTOK w 2013 r., ale obecnie przygotowywane wytyczne będą ją uwzględniały.

Biorąc pod uwagę zalecenia przedstawione w wytycznych klinicznych oraz opinię ekspertów należy uznać, iż w Polsce alternatywą dla wnioskowanej terapii pozostaje najlepsza terapia wspomagająca.

## 12. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Planchard 2016 Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus Trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):984-993.
- Planchard 2017 Planchard D: Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received Dabrafenib (D) or D + Trametinib (T) in the phase II BR113928 study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15 Supplement 1. Date of Publication).  
Źródło: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9075](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075). [dostęp 27.06.2018]

### Rekomendacje kliniczne

- ASCO 2017 Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3484-3515.
- NCCN 2018 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2018 — February 21, 2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp 15.03.2018 r.]

### Pozostałe publikacje

- Baik 2017 Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *Oncologist*. 2017 Jul;22(7):786-796.
- Barlesi 2016 Barlesi F i wsp. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387:1415-26.
- Barlesi 2016 Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426.
- Barr Kumarakulasinghe 2015 Kumarakulasinghe NB, van Zanwijk N, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Respirology*. 2015;20(3):370-8.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.12490> [dostęp 27.06.2018]
- EMA Mekinist Mekinist (trametinib)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human\\_med\\_001772.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp) [dostęp 25.06.2018]
- EMA Tafinlar Tafinlar (dabrafenib)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human\\_med\\_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 25.06.2018]
- Garrido-Castro 2013 Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. *Transl Lung Cancer Res*. 2013 Apr;2(2):122-7
- Kutkowska 2016 Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie. *Postepy Hig Med Dosw* 2017; 71: 431-445.
- Potempa 2014 Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin*. 2014; 10, 4: 199–211.
- raport OT.422.11.2018 Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV° z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.
- Szczeklik 2017 Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2017, wyd.8.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 19.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH]	44481
2	Non-Small-Cell Lung Carcinoma* [Title/Abstract]	4494
3	NonSmall Cell Lung Carcinoma* [Title/Abstract]	466
4	Non-Small Cell Lung Cancer [Title/Abstract]	45420
5	NSCLC [Title/Abstract]	33976
6	Adenocarcinoma of lung [Supplementary Concept]	3708
7	Adenocarcinoma of lung [Title/Abstract]	218
8	Pulmonary adenocarcinoma [Title/Abstract]	1632
9	Lung adenocarcinoma [Title/Abstract]	11073
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	72620
11	Dabrafenib [Supplementary Concept]	354
12	Dabrafenib [Title/Abstract]	672
13	GSK 2118436 [Title/Abstract]	2
14	GSK2118436 [Title/Abstract]	31
15	Tafinlar [Title/Abstract]	12
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	769
17	Trametin b [Supplementary Concept]	328
18	Trametin b [Title/Abstract]	646
19	JTP 74057 [Title/Abstract]	5
20	JTP-74057 [Title/Abstract]	5
21	GSK 1120212 [Title/Abstract]	4
22	GSK1120212 [Title/Abstract]	46
23	Mekinist [Title/Abstract]	8
24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	742
25	#10 AND #16 AND #24	18

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 19.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'non-small-cell lung carcinoma*:ti,ab	5972
2	'nonsmall cell lung carcinoma*:ti,ab	559
3	'non-small cell lung carcioma*:ti,ab	0
4	'non small cell lung cancer'/syn	128965
5	'non small cell lung cancer':ti,ab	69658
6	nsclc:ti,ab	61403
7	'adenocarcinoma of lung'/syn	34594
8	'adenocarcinoma of lung':ti,ab	378
9	'pulmonary adenocarcinoma'/syn	34594
10	'pulmonary adenocarcinoma':ti,ab	2203

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	'lung adenocarcinoma'/syn	34594
12	'lung adenocarcinoma':ti,ab	16513
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	138249
14	dabrafen b/syn	3035
15	dabrafen b:ti,ab	1269
16	'GSK 2118436':ti,ab	4
17	GSK2118436:ti,ab	83
18	Tafinlar:ti,ab	20
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3035
20	trametinib/syn	3275
21	trametinib:ti,ab	1401
22	'JTP 74057':ti,ab	7
23	JTP-74057:ti,ab	7
24	'GSK 1120212':ti,ab	7
25	GSK1120212:ti,ab	141
26	Mekinist:ti,ab	16
27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3275
28	#13 AND #19 AND #27	287
29	#28 AND [embase]/lim	286
30	#29 AND ([english]/lim OR [polish]/lim)	286
31	#30 AND [humans]/lim	282

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 19.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4143
2	"Non-Small-Cell Lung Carcinoma*":ti,ab,kw	214
3	"NonSmall Cell Lung Carcinoma*":ti,ab,kw	37
4	"Non-Small Cell Lung Cancer":ti,ab,kw	7969
5	NSCLC:ti,ab,kw	5894
6	"Adenocarcinoma of lung":ti,ab,kw	3
7	"Pulmonary adenocarcinoma":ti,ab,kw	29
8	"Lung adenocarcinoma":ti,ab,kw	392
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	9461
10	"dabrafenib":ti,ab,kw	158
11	"GSK 2118436":ti,ab,kw	0
12	"GSK2118436":ti,ab	2
13	"Tafinlar":ti,ab,kw	5
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	158
15	"trametinib":ti,ab	168
16	"JTP 74057":ti,ab	0
17	"JTP-74057":ti,ab	0
18	"GSK 1120212":ti,ab	0
19	"GSK1120212":ti,ab	7

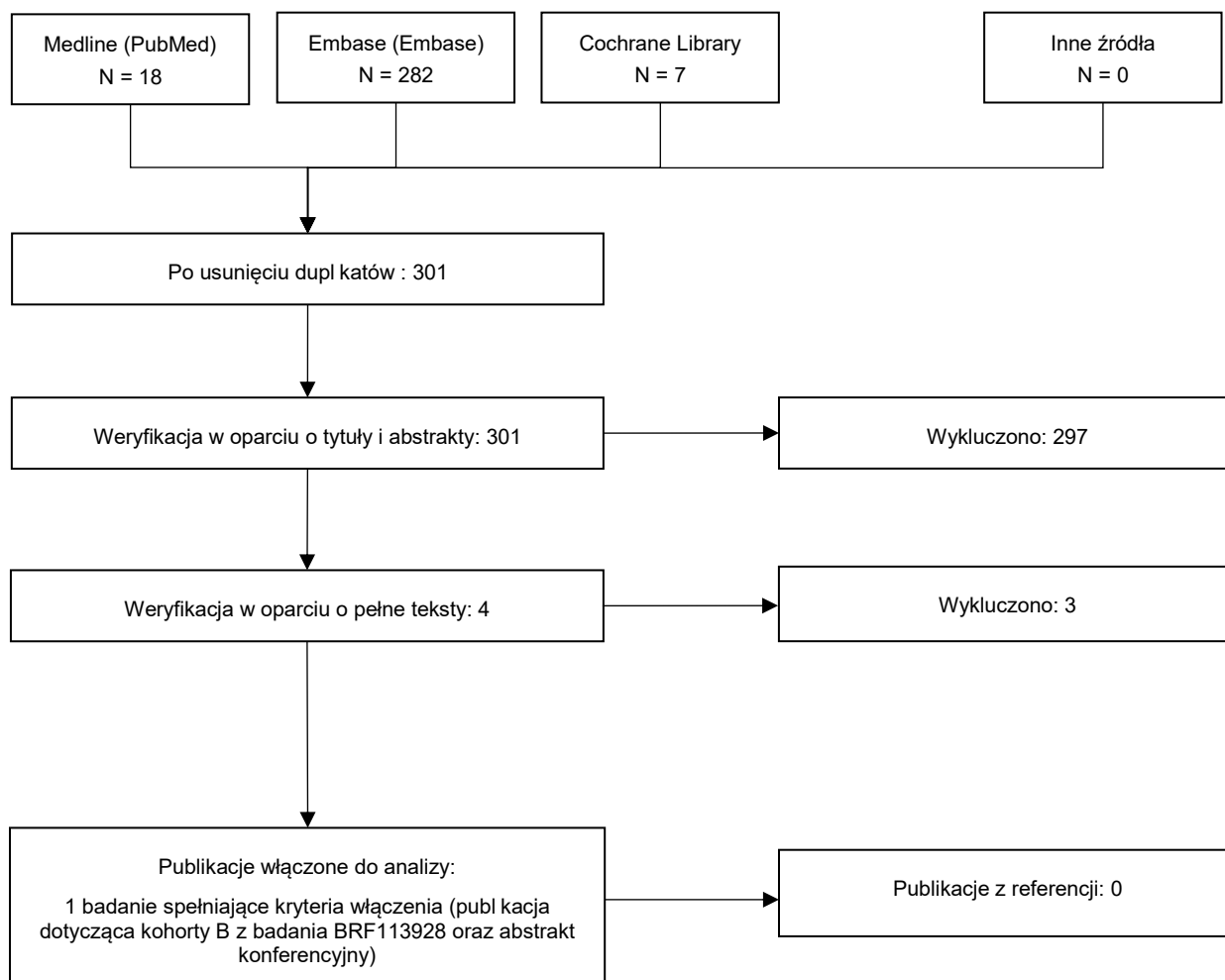


---

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
20	"Mekinist":ti,ab	4
21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	171
22	#13 AND #19 AND #27	7



### 13.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem



### 13.3. Skale oceny jakości dowodów i siły rekomendacji

Wytyczne	Jakość dowodów i siła rekomendacji	
NCCN 2018	<p>Kategorie dowodów i konsensusu:</p> <p>Kategoria 1 – bazująca na dowodach wysokiego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria 2A – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria 2B – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria C – bazująca na dowodach z dowolnego poziomu wiarygodności; brak jest zgody wskazującej na to, iż interwencja jest właściwa.</p>	
ASCO 2017	Siła rekomendacji	Definicja
	<b>Wysoka</b>	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynkach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.
	<b>Średnia</b>	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynkach z niewielkimi wyjątkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.
	<b>Słaba</b>	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczącymi jakości badania.
	Jakość dowodów	Definicja
	<b>Wysoka</b>	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	<b>Średnia</b>	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	<b>Niska</b>	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.
	<b>Niewystarczająca</b>	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.