



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktów leczniczych Tafenlar (dabrafenib)  
i Mekinist (trametynib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną  
terapią dabrafenibem i trametynibem  
(ICD-10 C34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.8.2019

Data ukończenia: 30.05.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>COR</b>	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<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>LOE</b>	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NOS</b>	Newcastle-Ottawa Scale
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PRS</b>	Przeżycie po nawrocie choroby (ang. post-recurrence survival,)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SEM</b>	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.1.6. Ocena Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3. Komentarz Agencji .....	59
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	62
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	65
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	68
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	68
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	69
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	72
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	76
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	77
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	78
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	78
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	79
5.4. Komentarz Agencji .....	79
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>81</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	81
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	83
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84

---

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	85
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	86
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	88
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	89
6.4.	Komentarz Agencji .....	89
7.	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>91</b>
8.	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>92</b>
9.	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>93</b>
10.	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>94</b>
11.	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>95</b>
12.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>100</b>
13.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>102</b>
14.	<b>Źródła.....</b>	<b>103</b>
15.	<b>Załączniki.....</b>	<b>105</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 28.03.2019  
PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4258.2018.PB,  
PLR.4600.4257.2018.PB, PLR.4600.4256.2018.PB,  
PLR.4600.4255.2018.PB, PLR.4600.4254.2018.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib)

Wnioskowana technologia:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645;
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813;
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 –
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 –
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 –
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 –
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 –
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

**Podmiot odpowiedzialny:**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

**Wnioskodawca:**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674, Warszawa  
Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.03.2019 r., znak PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4258.2018.PB, PLR.4600.4257.2018.PB, PLR.4600.4256.2018.PB, PLR.4600.4255.2018.PB oraz PLR.4600.4254.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 29.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607;
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645;
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813;
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2019 r., znak OT.4331.13.2019.PK.2. Agencja wezwwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2019 r. pismem z dnia 17.05.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2018;
- Analiza kliniczna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Analiza ekonomiczna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Analiza wpływu na budżet: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Analiza racjonalizacyjna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa 2019.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.13.2019.PK.2: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa 2019



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tafinlar, kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584; Tafinlar, kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591; Tafinlar, kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607; Tafinlar, kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645; Mekinist, tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813; Mekinist, tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,
<b>Kod ATC</b>	L01XE25, L01XE23
<b>Substancja czynna</b>	Dabrafenib (Tafinlar), tramety nib (Mekinist)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”
<b>Dawkowanie (w ocenianym wskazaniu)</b>	<p><b>Mekinist</b></p> <p>Leczenie tramety nibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed podaniem tramety nibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.</p> <p>Zalecana dawka tramety nibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z tramety nibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i></p> <p>Leczenie tramety nibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p><i>Pominięcie dawki</i></p> <p>W przypadku pominięcia dawki tramety nibu należy ją przyjąć ty ko, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy tramety nib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć ty ko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.</p> <p><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny.</p> <p><b>Tafinlar</b></p> <p>Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.</p> <p>Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego. Nie należy zatem stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego</p> <p>Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety nibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka tramety nibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i></p> <p>Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.</p> <p><i>Pominięcie dawki</i></p> <p>W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin.</p>

	<p>W przypadku pominięcia dawki tramety nibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z tramety nibem, dawkę tramety nibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.</p> <p><b>Modyfikacja dawki</b></p> <p>Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwi skuteczną dostosowanie dawki dobowej.</p> <p>Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia.</p> <p>Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka.</p> <p>Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math>. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opłamać za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p><b>Mekinist</b></p> <p>Tramety nib 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 czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Tramety nib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Tramety nib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.</p> <p><b>Tafinlar</b></p> <p>Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.</p> <p><b>Mekinist + Tafinlar</b></p> <p>Tramety nib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z tramety nibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 in vitro i opóźnia wytworzenie oporności in vivo w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.</p>

Źródło: ChPL Mekinist, ChPL Tafinlar

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 czerwca 2014 (Mekinist)</li> <li>▪ 26 sierpnia 2013 (Tafinlar)</li> </ul>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Tafinlar/Mekinist</b></p> <p><i>Czerniak</i></p> <p>Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.</p> <p><i>Adjuwantowe leczenie czerniaka</i></p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.</p> <p>Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametytibu (Mekinist) u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inh bitorem BRAF</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</i></p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><b>Tafinlar/Mekinist</b></p> <p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD ), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Zródło: ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) była przedmiotem oceny Agencji w ramach wskazań zbieżnych z ocenianym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL):

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

Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34):

„Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne finansowanie** ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg, Mekinist (trametytib), tabletki á 2 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w przypadku obecności mutacji BRAF po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie”. Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/103/ORP/U\\_25\\_239\\_180709\\_opinia\\_164\\_MEKINIST\\_T\\_AFINLAR\\_rdtl.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/103/ORP/U_25_239_180709_opinia_164_MEKINIST_T_AFINLAR_rdtl.pdf)

Opinia nr 21/2018 z dnia 12 lipca 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Mekinist (trametytib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – **pozytywna, pod warunkiem** stosowania w skojarzeniu z lekiem Tafinlar (dabrafenib) oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie.

Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Tafinlar (dabrafenib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600. (...).Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/104/REK/Rdtl\\_21\\_2018\\_Mekinist.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/104/REK/Rdtl_21_2018_Mekinist.pdf)

Opinia nr 20/2018 z dnia 12 lipca 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – **pozytywna, pod warunkiem**

stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametytib) oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie.

Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametytib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600. (...). Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/103/REK/Rdtl\\_20\\_2018\\_Tafinlar.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/103/REK/Rdtl_20_2018_Tafinlar.pdf)

- we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C43) w ramach leczenia I linii:

Opinia Rady Przejrzystości nr 135/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Mekinist (trametytib) i Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia:

„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Mekinist (trametytib), 2 mg x 30 tabletek, Tafinlar (dabrafenib), 75 mg x 120 kapsulek twardej, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF V600E”. Pełna treść opinii:

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/082/ORP/U\\_19\\_178\\_190520\\_o\\_135\\_TAFINLAR\\_darafenibum\\_MEKINIST\\_trametinibum\\_RDTL\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/082/ORP/U_19_178_190520_o_135_TAFINLAR_darafenibum_MEKINIST_trametinibum_RDTL_zacz.pdf)



	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]


### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[Redacted content]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted content]

### 3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definiowanie problemu zdrowotnego

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 gruczołowy, płaskonabłonkowy oraz wielkomórkowy.

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

### Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnekowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszczają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – 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;
- **wielkomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

### Etiologia i patogenez

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 5. 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 6. 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/>

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

### 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 paraneoplastyczne. 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 7. 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 gruczołowym 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.

Źródło: *Potempa 2014, Baik 2017*

## Rozpoznanie

### 1. Badania obrazowe:

- Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnąkowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w nieodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- Pozytonowa tomografia emisyjna – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- Rezonans magnetyczny – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

### 2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

### 3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy [Szczeklik 2015].

## Leczenie

Sposób leczenia ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Wybór metody zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny.

1. Leczenie operacyjne metodą otwartą lub wideotorakoskopową: metoda z wyboru w stadium I, II i części przypadków IIIA (we wczesnych stadiach alternatywą jest operacja wideotorakoskopowa). Resekcja obejmuje najczęściej płat (lobektomia) lub rzadziej całe płuco (pneumonektomia) oraz regionalne węzły chłonne (alternatywą jest selektywne wycięcie wybranych węzłów ze wszystkich grup drenujących zajęty obszar płuca). U chorych z cechą N2 (przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych po stronie zmiany) stosuje się radykalną radioterapię w połączeniu z chemioterapią lub (u wybranych chorych) operację poprzedzoną chemioterapią. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego: proste testy wysiłkowe (chodzenie po schodach, szybki marsz), gazometria krwi tętniczej w spoczynku i po wysiłku, spirometria, ocena układu sercowo-naczyniowego.

Leczenie skojarzone:

- 1) radioterapia przedoperacyjna, zwykle łącznie z chemioterapią – u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta)
- 2) radioterapia pooperacyjna – rozważ u chorych po niedoszczętnej resekcji, aczkolwiek wartość takiego postępowania nie została zweryfikowana
- 3) chemioterapia przedoperacyjna – u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, pod warunkiem uzyskania wstępnej regresji nowotworu (najczęściej chorzy w stopniu IIIA z cechą N2)
- 4) chemioterapia pooperacyjna – u wybranych chorych po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących oraz w dobrym stanie ogólnym po zabiegu; rozpoczęcie w ciągu 6–8 tyg. po operacji.

2. Radioterapia: rutynowo u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu zaawansowania (stadium IIIB i większość chorych IIIA) lub przeciwwskazań:

- 1) radioterapia radykalna – u wybranych chorych z ograniczoną masą guza, bez przerzutów odległych, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową. Całkowita dawka promieniowania 60–66 Gy, w dziennych frakcjach 1,8–2,5 Gy, w 5-dniowym cyklu tygodniowym. Skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zwiększa odsetek długotrwałych przeżyć kosztem nasilenia wczesnej toksyczności leczenia) – alternatywnie sekwencyjna chemioterapia z radioterapią; u chorych z nowotworem w I stopniu zaawansowania, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego – radioterapia stereotaktyczna
- 2) radioterapia paliatywna – postępowanie z wyboru u chorych z dolegliwościami towarzyszącymi guzowi pierwotnemu (ból, duszność, dysfagia, objawy zespołu żyły głównej górnej), z bolesnymi przerzutami w kościach oraz z nieoperacyjnymi objawowymi przerzutami w mózgu.

3. Metody wewnątrzskrzelowe: rak miejscowo zaawansowany; brachyterapia, fototerapia, elektrokoagulacja, krioterapia, laseroterapia i protezy wewnątrzskrzelowe (stenty).

4. Chemioterapia: jako wyłączna metoda stosowana w leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiewem nowotworu (pod warunkiem dobrej sprawności, niewystępowania istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących). W pierwszorazowej chemioterapii stosuje się standardowo 2-lekowe schematy zawierające cisplatynę (lek z wyboru) lub karboplatinę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel i docetaksel), gemcytabiną lub pemetreksedem.

5. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane): inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib; stosuje się u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (w leczeniu pierwszego rzutu i w kolejnych rzutach choroby rozsianej) z mutacją genu EGFR w komórkach nowotworu. U chorych z rearanżacją genu ALK – doustny inhibitor kinazy ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib i in.). U chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca wykonuje się dodatkowe badania genetyczne w celu wykrycia mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK (leki celowane w wyselekcjonowanych grupach chorych są skuteczniejsze od konwencjonalnej chemioterapii).

6. Immunoterapia: przeciwciała monoklonalne (atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i in.) blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligand (PD-L1).

Źródło: *Pierwotne nowotwory płuc* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>

#### 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

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Tabela 8. Liczbę dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r. ż.) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne wg ICD – 10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2015 – 2018 (z podziałem na lata) w rozbiściu na płeć wraz z informacją dotyczącą średniego wieku pacjentów

Rok sprawozdawczy	mężczyźni		kobiety	
	liczba pacjentów	średni wiek	liczba pacjentów	średni wiek
2015	45 884	58,1	27 536	59,0
2016	45 624	58,6	27 949	59,6
2017	44 809	58,0	28 765	60,2
2018	44 324	57,5	29 176	60,2

#### Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię.

#### Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski

- **Obecna liczba chorych w Polsce:**

„Proponuję uzyskać z Krajowego Rejestru Nowotworów informację na temat ogólnej liczby chorych z rozpoznaniem nie drobnokomórkowego raka płuca ustalonym w bieżącym roku i latach poprzednich (tzw. chorobowość).”

- **Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce:**

„W Polsce rocznie nie drobnokomórkowy rak płuca jest obecnie rozpoznawany 18 000 chorych. Zwracam uwagę, że – z punktu widzenia programu lekowego z udziałem leczenia anty-BRAF istotna jest jedynie liczba chorych na raka gruczołowego, ponieważ w badaniu rejestracyjnym chorzy na raka gruczołowego, ponieważ w badaniu rejestracyjnym chorzy na raka gruczołowego stanowili około 90% ocenianej populacji i trudno jest w sposób wiarygodny określić wartość leczenia anty-BRAF u chorych z innym – niż gruczolakorak – typem histologicznym raka płuca.”

- **Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją:**

„Mutacja w genie BRAF występuje u 1-2% chorych na gruczołowego raka płuca, co oznacza około 130 chorych z wymienionym rozpoznaniem ustalonym rocznie”



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600E, w dniu 22 maja 2019 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; [https://ptok.pl/strona\\_glowna/](https://ptok.pl/strona_glowna/));
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO; <https://pto.med.pl/>)

Ze względu na fakt, że wskazania rejestracyjne produktów leczniczych Mekinist oraz Tafinlar rozszerzono o wskazanie dotyczące zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600E w marcu 2017 roku, wyszukiwano jedynie wytyczne opublikowane po tej dacie. Uwzględniono wyłącznie publikacje odnoszące się do wnioskowanego wskazania.

Zalecenia ASCO 2017 rekomendują stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z NDRP IV stopnia z mutacją BRAF V600E tylko w przypadku chorych, którzy otrzymywali wcześniej terapię działającą na punkty kontrolne układu odpornościowego. Z kolei aktualne rekomendacje europejskie (ESMO), w tym hiszpańskie (SEOM), oraz amerykańskie (NCCN) jednoznacznie zalecają stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów z w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600E zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia. Polskie wytyczne PTOK 2019 w ramach I linii leczenia NDRP rekomendują dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatiną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. Choć autorzy odnieśli się do badania nad skutecznością dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) u chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego, to nie sformułowali żadnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Istnieje zatem rozbieżność między rekomendacjami międzynarodowymi i polskimi. Należy jednak zaznaczyć, że w Polsce nie refunduje się dabrafenibu i trametynibu a także nie prowadzi się rutynowych badań w kierunku mutacji BRAF V600E.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu NDRP [na podstawie: opracowanie OT.422.18.2018 i OT.422.36.2019.**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (Polska)	<p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p><b>I linia</b></p> <p>Nie odniesiono się do I linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF.</p> <p>Chorzy na NDRP w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w I linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A). U chorych na NDRP w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <p><b>II linia</b></p> <p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu</p>

	<p>w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej.</p> <p><u>Podano jedynie, że skuteczność dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) oceniono w badaniu II fazy u chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego.</u></p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p>
<b>ESMO 2018 (Europa), CSCO-ESMO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2019 (Europa i Azja)</b>	<p>Pacjenci w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600 powinni otrzymać w I lub II linii leczenia inhibitor BRAF/MEK: <b>dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem</b> (III A, MCBS 2). Jeżeli pacjenci otrzymali inhibitor BRAF/MEK w I linii leczenia, można im zaoferować chemioterapię opartą na platynie (IV, A).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja).</i></p>
<b>SEOM 2019 (Hiszpania)</b>	<p>U pacjentów z NDRP z mutacją B-RAF V600 zaleca się do stosowania: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (II, A).</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America grading system.</i></p>
<b>NCCN 2019* (Stany Zjednoczone)</b>	<p>Pacjenci z NDRP z mutacją BRAF V600E zidentyfikowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przed I linią leczenia systemowego: <b>dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem</b> lub opcje stosowane we wstępnej terapii systemowej gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego (np. karboplatyna/paklitaksel) (rekomendacja 2A),</li> <li>- podczas I linii leczenia systemowego: zakończenie planowanej terapii systemowej, w tym podtrzymującej lub jej przerwanie, następnie zastosowanie: <b>dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem</b> (rekomendacja 2A) (w przypadku nietolerancji tego leczenia opcjami terapeutycznymi są: monoterapia wemurafenibem lub dabrafenbem).</li> </ul> <p><i>Stopień rekomendacji 2A: na podstawie dowodów naukowych z niskiego poziomu wiarygodności z jednorodnym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>
<b>ASCO 2017** (Stany Zjednoczone)</b>	<p><b>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.</b></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 w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem</b> (rodzaj rekomendacji: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła zalecenia: umiarkowana).</li> </ul>

\*Kategorie dowodów i konsensusu: **Kategoria 1** – bazująca na dowodach wysokiego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; **Kategoria 2A** – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; **Kategoria 2B** – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; **Kategoria C** – bazująca na dowodach z dowolnego poziomu wiarygodności; brak jest zgody wskazującej na to, iż interwencja jest właściwa.

\*\*Siła rekomendacji: **wysoka** - 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; **średnia** - można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnych obawach dotyczących jakości badania; **słaba** - 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; obawach dotyczących jakości badania. **Jakość dowodów: wysoka** - Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; **średnia** - 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; **niska** - 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; **niewystarczająca** - przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Aktualnie stosowane	Brak wcześniejszego leczenia systemowego	Progresja po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny
	<p>„Chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny – 100%”</p> <p>Uzasadnienie: „Spośród chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia obecnie wszyscy otrzymują chemioterapię wobec braku finansowania leczenia anty-BRAF”</p>	<p>„Docetaxel, pemetreksed”</p> <p>Uzasadnienie: „Pemetreksed jest skuteczniejszy od docetakselu u chorych na gruczołowego raka płuca”</p>
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„Chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny – 0%”	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Chemioterapia 2-lekowa – stosowana w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia) raka gruczołowego płuca z mutacją w genie BRAF – nie pozwala na uzyskanie dłuższego przeżycia całkowitego niż około 10 miesięcy. W przypadku chemioterapii drugiej linii czas przeżycia całkowitego po zastosowaniu chemioterapii nie przekracza średnio 4-5 miesięcy. Chemioterapia – stosowana w obu wskazaniach – powoduje szereg istotnych działań niepożądanych, które wpływają na jakość życia chorych”	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600, nie ma żadnych refundowanych substancji czynnych.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, refundowane są następujące substancje czynne: *Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Gemcytabinum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Lanreotidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Octreotidum, Paclitaxelum, Pemetreksed, Topotecanum (doustnie, wstrzyknięcie), Vincristinum oraz Vinorelbinum.*

W ramach dostępnych programów lekowych (B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”, oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)”): *Afatinib, Crizotinibum, Erlotinib, Gefitynibum, Nivolumabum, Nintedanibum, Osimertinibum, Pembrolizumabum, Atezolizumabum,*



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>I linia:</b></p> <p>Chemioterapia – pemetreksed + cisplatyna</p> <p><b>II linia:</b></p> <p>Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) oraz monoterapia docetakselem.</p>	<p>Skojarzona terapia dabrafenibem i trametytibem jest według polskich ekspertów klinicznych, a także europejskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF(...). Innymi niż powyższa terapia technologiami zalecanymi w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca z mutacją BRAF V600 są wg wytycznych immunoterapia (pembrolizumabem, niwolumabem lub atezolizumabem) oraz wemurafenib/dabrafenib w monoterapii (...) stosowane w immunoterapii oraz inne leki terapii celowanej nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, co uniemożliwia dostęp pacjentów do takiego leczenia. W związku z powyższym, (...) poszukiwano danych dotyczących rutynowej praktyki klinicznej (...). Dane z badania Barlesi 2016 stanowią jedyne wiarygodne źródło informacji dotyczących realnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów o charakterystyce zgodnej z populacją docelową niniejszego wniosku. (...) <u>w pierwszej linii leczenia NDRP ze zdiagnozowaną mutacją BRAF dominującą terapią jest schemat lekowy z pemetreksedem (35% pacjentów). Drugą spośród najczęściej stosowanych terapii jest najlepsza terapia wspomagająca (33% pacjentów).</u> Pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane znacznie rzadziej (&lt;15%), dlatego nie zostały przyjęte w niniejszej analizie jako terapie opcjonalne. (...) <u>w drugiej linii leczenia NDRP ze zdiagnozowaną mutacją BRAF dominującą terapią jest najlepsza terapia wspomagająca (57% pacjentów), natomiast druga spośród najczęściej stosowanych terapii (15%) zawiera taksany (docetaksel).</u> Pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane marginalnie (&lt;10%). (...)</p> <p>W związku z powyższym komparatorem dla omawianej terapii skojarzonej w pierwszej linii leczenia jest schemat lekowy z pemetreksedem, a w drugiej lub kolejnych liniach leczenia komparatorami będą najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub monoterapia docetakselem.</p>	<p><b>I linia – wybór zasadny</b></p> <p><b>II linia - wybór zasadny</b></p>

#### Uwaga AOTMiT

Ankietowany przez agencję ekspert – prof. Maciej Krzakowski wskazał, że w Polsce w pierwszej linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF V600 aktualnie stosowana jest chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnej platyny, zaś w drugiej linii leczenia docetaksel i pemetreksed, przy czym pemetreksed jest skuteczniejszy i droższy od docetakselu u chorych na gruczołowego raka płuca.

Wytyczne PTOK 2019 w pierwszej linii leczenia rekomendują schemat dwulekowy (etopzyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/pemetreksed) z cisplatyną, przy czym u chorych na

NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest skuteczniejsze od innych schematów chemioterapii. W drugiej linii wytyczne zalecają na równi docetaksel i pemetreksed, przy czym u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu.

Wybór komparatora powinien odnosić się do obecnej praktyki klinicznej w Polsce, czyli braku rutynowych badań genetycznych w kierunku mutacji BRAF V600E. Wraz z refundacją wnioskowanej technologii testy w kierunku mutacji BRAF V600E będą wykonywane rutynowo. Obecnie w II linii leczenia wnioskowanej populacji stosowany jest zarówno pemetreksed, jak i docetaksel, przy czym trudno jest stwierdzić, która substancja jest preferowana. W szczególności, że zgodnie z opinią KK pemetreksed w II linii leczenia jest skuteczniejszy niż docetaksel u chorych na gruczołowego raka płuc i został przez eksperta wymieniony obok docetakselu. Ponadto

[redacted]. Z drugiej strony, przy ocenie rozpowszechnienia pemetreksedu w II linii należy uwzględnić jego zastosowanie w I linii.

Amerykańskie wytyczne NCCN w pierwszej linii leczenia pacjentów jako terapie preferowane (obok schematu dabrafenib/trametytib) wskazują schematy trójlekowe z pembrolizumabem, pemetreksedem i cisplatyną lub karboplatyną (stopień sprawności 0-1) oraz głównie schematy dwulekowe w oparciu o karboplatynę i różne substancje czynne, w tym pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, etopozyd, gemcytabina (stopień sprawności 2). W drugiej linii leczenia (obok schematu dabrafenib/trametytib) NCCN zaleca niwolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab lub chemioterapię (docetaksel lub gemcytabinę lub ramucirumab + docetaksel). Biorąc pod uwagę rekomendacje amerykańskie, założenia wnioskodawcy w zakresie komparatorów wydają się słuszne. Niemniej jednak, na specyfikę praktyki klinicznej w USA wpływa szeroka dostępność do najnowszych technologii lekowych w omawianym wskazaniu, a więc ekstrapolowanie tych wytycznych na warunki polskie jest bardzo ograniczone.

Biorąc pod uwagę powyższe, powołanie się na francuską praktykę kliniczną przy wyborze komparatora jest obarczone znaczną niepewnością. Brak jest wiarygodnych danych na temat udziału docetakselu i pemetreksedu, a także innych substancji czynnych, w ramach I i II linii leczenia pacjentów z NDRP w polskiej praktyce klinicznej ([redacted]). Co więcej, nie ma pewności, czy w sytuacji rutynowej diagnostyki w kierunku mutacji BRAF V600E polscy klinicyści będą zmierzali w kierunku wyborów lekarzy francuskich, w szczególności, że wytyczne PTOK 2019 nie wskazują jednoznacznie docetakselu czy pemetreksedu jako terapii preferowanej we wnioskowanych wskazaniach (nie odnoszą się jednak do hipotetycznych warunków rutynowej diagnostyki w kierunku mutacji BRAF).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w pierwszej lub drugiej i dalszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Selekcji badań dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600	Niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
<b>Interwencja</b>	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametytibem (2 mg, raz dziennie)	Niespełnienie kryteriów włączenia	
<b>Komparator</b>	Pierwsza linia leczenia: schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie Druga i dalsza linia terapii: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub docetaksel	Niespełnienie kryteriów włączenia	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• badania kohortowe,</li> <li>• badania obserwacyjne,</li> <li>• badania jednoramienne,</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>	
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.,</li> <li>• publikacje w języku angielskim i polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• publikacje w innych językach niż angielski i polski.</li> </ul>	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library) z datą odcięcia 5.09.2018 dla badań terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem; 19.09.2018 dla badań dotyczących BSC i docetakselu. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 09.11.2018, a następnie 08.05.2019. W celu odnalezienia raportów HTA, przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano

następujące bazy: Center for Reviews and Dissemination, strony agencji oceny technologii medycznych (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC). W toku wyszukiwania wnioskodawca korzystał również z referencji zidentyfikowanych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania zaprojektowana przez jednego badacza została zweryfikowana przez drugiego. W toku wyszukiwania badań wykorzystano zaprojektowane wcześniej iteracyjnie strategię (aneks 8.2 AK wnioskodawcy). Strategię zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Analizę i selekcję abstraktów przeprowadziło dwóch analityków. W przypadku niezgodności, osiągnięto konsensus na drodze dyskusji. Publikacje pełnotekstowe oceniały dwie osoby na podstawie kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- 1 opracowanie wtórne

Li, J., Sasane, M., Zhao, J. et al. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis, *Adv Ther* (2018) 35: 1035 (Li 2018)

- 1 badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy (**NCT01336634**), którego wyniki przedstawiono w następujących publikacjach:

Planchard D. et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2016 July ; 17(7): 984–993. (Planchard 2016a);

Planchard D. et al. 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* 35, 2017 (suppl; abstr 9075). (Planchard 2017a) – abstrakt konferencyjny;

Planchard D. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1307–1316. (Planchard 2017b);

European Medicines Agency. Assessment report EMA/315207/2017 Mekinist (trametinib) and Tafinlar (dabrafenib). Data publikacji 23.02.2017. (EMA 2017);

- 1 prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną **Barlesi 2016**:

Barlesi F et al. 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)

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań efektywności praktycznej dotyczących zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT01336634</b> (Planchar 2016a, Planchar 2017a – abstrakt konf., Planchar 2017b, EMA 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy; hipoteza: badanie niekontrolowane; <u>Interwencja*</u>: dabrafen b dwa razy dziennie w dawce 150 mg, trametytib raz dziennie w dawce 2 mg <u>Okres obserwacji:</u> Kohorta B - Planchar 2016: minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.); - Planchar 2017: okres obserwacji min. 24 mies. Kohorta C - Planchar 2017a: mediana 15,6 (IQR 7,8-22,0) miesiąca Ciągłe 21-dniowe cykle do momentu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub śmierci pacjenta. W przypadku nadmiernej toksyczności dozwolone były przerwy w podawaniu leków lub redukcje dawek, jednak minimalna dawka nie powinna być niższa niż 50 mg dabrafenibu oraz 1 mg trametytibu. Po progresji pacjenci mogli kontynuować leczenie jeżeli wcześniej uzyskali potwierdzoną odpowiedź na leczenie zgodnie z RECIST v. 1.1 lub uzyskali stabilizację choroby trwającą co najmniej 12 tygodni oraz w opinii badaczy pacjent mógł nadal uzyskać korzyść kliniczną</p>	<p>Kryteria włączenia: Kohorta B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w wieku powyżej 18 lat z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecną potwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600;</li> <li>udokumentowana progresja po przynajmniej jednej linii chemioterapii opartej na związkach platyny;</li> <li>nie więcej niż trzy wcześniejsze linie systemowego leczenia;</li> <li>zmiana mierzalna według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v 1.1;</li> <li>status ECOG 0-2;</li> <li>szacowana długość przeżycia co najmniej 3 miesiące;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia inh bitorami <i>BRAF</i> lub MEK;</li> <li>brak wcześniej leczonych, objawowych oraz dużych (powyżej 1 cm) zmian w mózgu;</li> <li>dostarczenie próbek guzów;</li> <li>prawidłowe wyniki laboratoryjne;</li> <li>test na obecność mutacji EGFR oraz ALK, a w przypadku obecności mutacji wcześniejsze leczenie odpowiednimi inh bitorami.</li> </ul> <p>Kohorta C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w wieku powyżej 18 lat z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium z obecną potwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia systematycznego;</li> <li>zmiana mierzalna według kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v 1.1;</li> <li>status ECOG 0-2;</li> <li>szacowana długość przeżycia co najmniej 3 miesiące;</li> <li>dostarczenie próbek guzów;</li> <li>prawidłowe wyniki laboratoryjne;</li> <li>test na obecność mutacji EGFR oraz ALK, a w przypadku obecności mutacji możliwe było dodatkowe leczenie odpowiednimi inhibitorami.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta B: 57 Kohorta C: 36</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna odpowiedź definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie według RECIST 1.1.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a pierwszymi objawami progresji choroby lub śmiercią,</li> <li>czas trwania odpowiedzi definiowany jako czas pomiędzy pierwszą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową), a pierwszą potwierdzoną progresją choroby lub śmiercią,</li> <li>ogólne przeżycie definiowane jako czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a śmiercią z dowolnej przyczyny,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Barlesi 2016</b>	<p>Prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii przyjmowali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbina (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Wśród 106 osób leczonych w drugiej linii leczenia 60 osób (57%) stosowało jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), 16 osób (15%) przyjmowało taksany (np. do których zalicza się docetaxel), a pozostałym podawano inne leczenie takie jak pemetreksed czy erlotynib lub proponowano udział w badaniach klinicznych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Od kwietnia 2012 do kwietnia 2013 zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>Pacjenci, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Ocena przeprowadzono w kierunku sześciu mutacji: EGFR, ALK, HER2, KRAS, BRAF, PIK3CA</p> <p>Mutację BRAF odnaleziono u 262 (1,88%) spośród 13 906 osób, których dostępne były wyniki analiz genetycznych w kierunku mutacji BRAF. Wśród pacjentów z mutacją BRAF 143 osoby (86%) były w stadium III lub IV rozwoju nowotworu lub doznało nawrotu choroby.</p> <p>Dane dotyczące linii leczenia były dostępne dla 230 pacjentów z mutacją BRAF. Informacje dotyczące zastosowanego leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia pochodziły od odpowiednio 146 i 106 pacjentów.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena częstości występowania poszczególnych mutacji genetycznych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena możliwości wykorzystania danych dotyczących mutacji w celu wyboru najlepszej terapii przez lekarza prowadzącego,</li> <li>ocena wyników terapii poprzez pomiar PFS oraz OS</li> </ul>

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badania jednoramiennego NCT0133663 wg skali NICE, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Ocena jakości badania jednoramiennego NCT0133663 wg skali NICE [AK wnioskodawcy]**

Pytanie	NCT0133663
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?	Nie*
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przysznaje się 1 punkt)	7/8

\*Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu

Jakość opracowania wtórnego Li 2018 oceniono za pomocą skali AMSTAR, wynik oceny przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 15. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR [AK wnioskodawcy]**

Pytanie	Li 2018
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</p>	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</p>	Tak
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>	Tak
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</p>	Tak
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</p>	Nie dotyczy*
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</p>	Tak
Podsumowanie wyników	9/10

\*nie przedstawiono tendencyjności publikacji ponieważ do analizy włączono jedynie 10 badań, jednak nie wspomniano o tym w tekście. Oceny jakości badania Barlesi 2016 przeprowadzono za pomocą skali NOS. Szczegóły zamieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 16. Jakość badania kohortowego Barlesi 2016 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale [AK wnioskodawcy].**

Pytanie	Barlesi 2016	
Dobór pacjentów 1.	A *	Reprezentatywna grupa pacjentów, odzwierciedlająca częstość mutacji u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
Dobór pacjentów 2.	A *	Dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.
Dobór pacjentów 3.	A *	Wiarygodna dokumentacja medyczna.
Dobór pacjentów 4.	A *	Tak.
Czynniki zakłócające 1.	A * B *	Grupy zbliżone pod względem stopnia zaawansowania nowotworu, stanu sprawności wg. ECOG, typu histologicznego nowotworu.
Ocena efektów zdrowotnych 1.	D -	Ocena lekarska, ale bez zaślepienia co do leku.
Ocena efektów zdrowotnych 2.	A *	Tak. Badanie trwało rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013)
Ocena efektów zdrowotnych 3.	B *	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF, u których oceniano efekty I i II linii leczenia wyniósł odpowiednio 63% i 46%. Przy każdym zaprezentowanym wyniku w publikacji Barlesi 2016 podawano liczbę pacjentów, której dany wynik dotyczy.

Próba kliniczna **NCT0133663** to wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600. Badanie przeprowadzone było w trzech kohortach: (1) dabrafenib w monoterapii po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią (kohorta A); (2) dabrafenib i trametytib po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią (kohorta B); (3) dabrafenib i trametytib w pierwszej linii leczenia (kohorta C). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono kohorty B oraz C. Populacja włączona do analizy skuteczności i bezpieczeństwa liczyła 36 pacjentów w ramach kohorty C oraz 57 pacjentów w ramach kohorty B. W skali NICE próba otrzymała 7/8 punktów. Zastosowana w badaniu dawka dabrafenibu oraz trametytibu jest zgodna z ChPL. Wyniki były oceniane zarówno przez badaczy, jak i niezależną komisję. Populacja w badaniu **Planchar d 2016a** była zrównoważona pod względem płci (51% stanowili mężczyźni), natomiast do badania **Planchar d 2017b** włączono więcej kobiet (61%). W przypadku obu kohort mediana wieku uczestników badania była podobna i wynosiła 64 i 67 lat. Większość pacjentów była rasy białej (83-86%). Większość pacjentów (ponad 90%) w momencie przystąpienia do leczenia znajdowała się w dobrym stanie ogólnym (status ECOG 0-1), w tym status ECOG równy 0 miało 30-36% pacjentów. Wśród uczestników 28% nigdy nie paliło papierosów, a 58-61% w przeszłości paliło papierosy. W badaniu **Planchar d 2016a** więcej niż jedną wcześniejszą terapię systemową przeszło 19 osób (33%), a pozostała część populacji (38 osób, 67%) przeszła jedną wcześniejszą linię leczenia. Z kolei w badaniu **Planchar d 2017b** żaden z pacjentów nie przechodził wcześniejszego leczenia systemowego. W badaniu **Planchar d 2016a** pierwszym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią na leczenie według RECIST v. 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu **Planchar d 2016a** było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz przeżycie całkowite (OS). Punkty końcowe w badaniu **Planchar d 2017b** był analogiczne jak w badaniu **Planchar d 2016a**.

**Barlesi 2016** to prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, w którym przez jeden rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013) zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Ocenę przeprowadzono w kierunku sześciu mutacji: EGFR, ALK, HER2, KRAS, BRAF, PIK3CA. Badanie zostało przeprowadzone w dużej liczbie ośrodków przez około 3800 klinicystów (część danych jest niepełna). Do niniejszej analizy włączono wyniki pacjentów, u których wykryto mutację BRAF. W badaniu wykorzystano dane dotyczące 18 679 analiz molekularnych przeprowadzonych w kierunku ww. mutacji, pochodzących od 17 664 pacjentów. Dane dotyczące mutacji BRAF były dostępne z 13 906 analiz, wśród których mutację BRAF odnaleziono u 262 pacjentów (1,88%). Po wykonanym badaniu genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu



o najnowsze wytyczne postępowania. Mutację BRAF odnaleziono u 262 (1,88%) spośród 13 906 osób, których dostępne były wyniki analiz genetycznych w kierunku mutacji BRAF. Wśród pacjentów z mutacją BRAF 143 osoby (86%) były w stadium III lub IV rozwoju nowotworu lub doznało nawrotu choroby. Dane dotyczące linii leczenia były dostępne dla 230 pacjentów z mutacją BRAF. Informacje dotyczące zastosowanego leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia pochodziły od odpowiednio 146 i 106 pacjentów. Pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii przyjmowali: najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetrekseddie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbinnie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Wśród 106 osób leczonych w drugiej linii leczenia 60 osób (57%) stosowało jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), 16 osób (15%) przyjmowało taksany (np. do których zalicza się docetaksel), a pozostałym podawano inne leczenie takie jak pemetreksed czy erlotynib lub proponowano udział w badaniach klinicznych. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania poszczególnych mutacji genetycznych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Drugorzędowym celem badania była ocena możliwości wykorzystania danych dotyczących mutacji w celu wyboru najlepszej terapii przez lekarza prowadzącego, a następnie ocena wyników terapii poprzez pomiar PFS oraz OS.

### Skala Recist v. 1.1.

W poniższych tabelach przedstawiono skalę RECIST v. 1.1.

**Tabela 17. Ocena odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST v. 1.1. [AK wnioskodawcy]**

Kategoria odpowiedzi	Definicja
<b>Zmiany mierzalne</b>	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych co najmniej o 30% w porównaniu z sumą wymiarów wyjściowych.
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów mierzalnych o co najmniej 20% w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów w czasie leczenia, w tym sumy wyjściowej. Jednocześnie zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o co najmniej 5 mm. Pojawienie się nowych ognisk.
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych nie spełniająca kryteriów PR i PD.
<b>Zmiany niemierzalne</b>	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
nie-CR i nie-PD	Obecność $\geq 1$ zmiany niemierzalnych i/lub niespełnienie kryteriów PD.
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

**Tabela 18. Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v. 1.1. [AK wnioskodawcy]**

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD

### Definicje pkt końcowych (NCT0133663)

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) - odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR) odpowiedzią na leczenie według RECIST v 1.1

Przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a pierwszymi objawami progresji choroby ocenionymi na podstawie skali RECIST v 1.1.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) - czas pomiędzy pierwszą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową), a pierwszą potwierdzoną progresją choroby lub śmiercią.

Przeżycie całkowite (OS) – czas pomiędzy pierwszą dawką leku, a śmiercią z dowolnej przyczyny.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „Do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z badania BRF113928 zakwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią (kohorta B, N = 57; Planchard 2016a) oraz pacjentów wcześniej nieleczonych (kohorta C, N = 36; Planchard 2017b – ta sama terapia, ta sama jednostka chorobowa, inny moment włączenia leczenia). Mała liczba chorych, biorących udział w badaniu wynika z niewielkiego rozpowszechnienia mutacji BRAF V600 w populacji pacjentów z rakiem płuca (~2%). (...), populacja potencjalnych uczestników kwalifikujących się do badania jest bardzo ograniczona, a zorganizowanie poprawnie zaprojektowanego badania randomizowanego na większej liczbie chorych byłoby trudne do zrealizowania. Zaznaczyć należy, że obie zakwalifikowane publikacje, opisujące kohortę B i C badania BRF113928, charakteryzowały się dużą wiarygodnością i uzyskały siedem punktów na osiem możliwych do zdobycia wg skali oceny badań jednoramiennych NICE. Jeden punkt został odjęty za brak opisu przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów, prawdopodobnie spowodowany małą liczebnością populacji biorącej udział w badaniu.”
- „Badanie Barlesi 2016 miało na celu zebranie danych z okresu 1 roku dotyczących charakterystyki, profilu najczęstszych mutacji genetycznych oraz wyników leczenia populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w warunkach codziennej praktyki klinicznej.(...) Wobec powyższego zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją BRAF w drugiej linii leczenia było różnorodne i stanowiło: najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, 57%), taksoidy (15%), erlotynib (8%), pemetreksed (8%) lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego (5%), które mogło zwiększać skuteczność przypisywaną BSC. (...) W pierwszej linii leczenia 52% pacjentów z mutacją BRAF otrzymało schematy lekowe z pemetreksedem (35%), winorelbina (3%) i z taksanami (14%;(...)). W publikacji Barlesi 2016 nie wskazano pozostałych leków stosowanych w powyższych schematach chemioterapii w pierwszej linii leczenia. Niemniej jednak według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia z wyżej wymienionymi lekami stosowane są schematy lekowe ze związkami platyny (ESMO 2018, PTOK 2014). Tym samym można przyjąć, że połowa pacjentów była po niepowodzeniu leczenia chemioterapią z solami platyny. Ponadto pełne wyniki efektywności leczenia dostępne były dla części populacji z określoną mutacją, zidentyfikowaną na początku badania. Według Barlesi i wsp. 2016 wynikało to z przeprowadzenia badania w warunkach codziennej praktyki klinicznej, do której zaangażowano dużą liczbę pacjentów (ponad 17 tys.) oraz osób z personelu medycznego wykonujących badanie (około 3800 osób). Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych była niepełna. Z tego powodu efekty leczenia dla każdej z grup oszacowane są tylko dla tej populacji, dla której dostępne były pełne dane. Pomimo wymienionych ograniczeń oraz ze względu na brak dowodów naukowych z wyższego poziomu wiarygodności, wynikający z rzadkiego występowania mutacji BRAF w ocenianej populacji, wyniki z badania Barlesi 2016 przyjęto jako wynik skuteczności BSC. Jest to podejście konserwatywne ponieważ wyżej wymienione leczenie aktywne może zwiększać skuteczność przedstawianą jako skuteczność najlepszej terapii podtrzymującej.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Znaczna liczba pacjentów którzy nie ukończyli leczenia: w przypadku I linii – 11 pacjentów (31%), w przypadku II i kolejnych linii - 14%.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wyniki badań dla danych liczbowych, tj. liczba pacjentów, odsetek pacjentów, wartość średnia, wartość odchylenia standardowego, współczynnik istotności statystycznej przedstawiono zgodnie z pierwotnymi publikacjami. W przypadku dłuższego okresu obserwacji dane przedstawiono zgodnie z publikacjami EMA, informacjami ze strony ClinicalTrials.gov lub doniesieniami konferencyjnymi. W analizie wnioskodawca wykorzystywał program Microsoft Excel 2016. W analizie bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizę proporcji w celu połączenia wyników dwóch kohort. W tym celu wnioskodawca wykorzystał program StatsDirect 3. Do oceny heterogeniczności danych wykorzystywano współczynnik I<sup>2</sup> (metaanaliza 2. lub więcej badań) lub Q Cochran (metaanaliza 2. badań). Zastosowano model z efektami stałymi (fixed effect). W przypadku znacznej heterogeniczności (I<sup>2</sup>>50% lub Cochran Q p<0,1) wnioskodawca stosował model z efektami losowymi (random effect). Oszacowana niejednorodność na poziomie I<sup>2</sup>>75% i/lub wynik testu Q Cochran p<0,05 sugerują bardzo dużą heterogeniczność (wyniki takiej analizy należy interpretować z ostrożnością).

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewielka liczba oraz niska jakość dowodów dotyczących skuteczności komparatorów (BSC oraz docetakselu stosowanego w monoterapii) w ocenianym wskazaniu. Spowodowane jest to tak jak powyżej, rzadkim występowaniem mutacji BRAF w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca.*
- *Efektywność drugiego komparatora tj. docetakselu oceniano na podstawie metaanalizy sieciowej Li 2018, której celem było zbadanie skuteczności dostępnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w drugiej lub dalszej linii leczenia. Porównanie ocenianej interwencji z docetakselem przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego wykonanego za pomocą techniki Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Technika MAIC polega na pośrednim dopasowaniu poszczególnych uczestników jednego badania do poszczególnych uczestników innego badania, a następnie porównanie wyników w dopasowanych populacjach. W związku z powyższym należy wyniki takiego porównania interpretować z ostrożnością. Zastosowanie techniki MAIC było niezbędne w celu włączenia jednoramiennego badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem do sieci porównań i porównanie z docetakselem*
- *„Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego dotyczącego skuteczności ocenianej interwencji oraz komparatorów. Ze względu na heterogeniczność populacji oraz metodyki badań (brak grup kontrolnych) przedstawiono jedynie porównanie jakościowe w postaci zestawienia wyników skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz komparatorów.”*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Największym ograniczeniem syntezy wyników w ramach niniejszej analizy jest niska jakość dowodów dla terapii wnioskowanej (badanie jednoramienne) i komparatorów (badanie kohortowe z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników dla poszczególnych komparatorów) oraz brak możliwości ilościowego porównania pośredniego.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 1 badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy (**NCT01336634**) oraz 1 prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (**Barlesi 2016**). Część wyników dla próby klinicznej **NCT01336634** opublikowano w abstrakcie konferencyjnym **Planchard 2017a** oraz raporcie **EMA 2017**.

Do analizy wnioskodawcy włączono również 1 opracowanie wtórne – **Li 2018**. Jest to metaanaliza sieciowa, której celem było zbadanie skuteczności dostępnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w drugiej lub dalszej linii leczenia.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

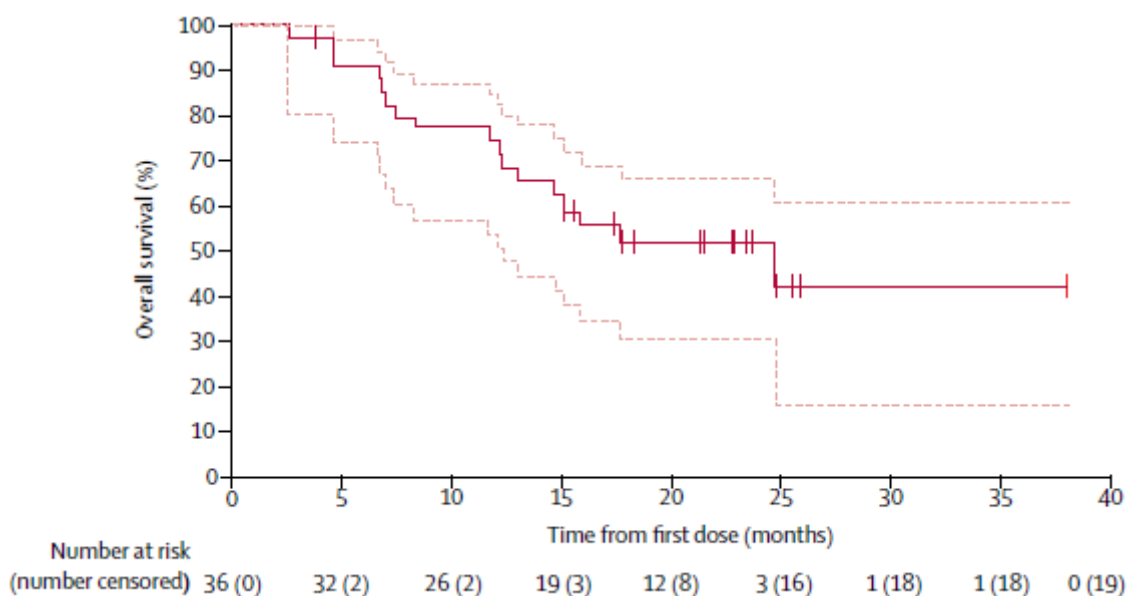
##### Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem

- I linia leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 w pierwszej linii leczenia oceniano na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy **Planchard 2017b**. Raportowanie wyników do publikacji pełnotekstowej zakończyło się 28 kwietnia 2017 roku. Wyniki oceniane były zarówno przez badaczy jak i przez niezależną komisję.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla analizy **przeżycia całkowitego (OS)**. Poniżej zamieszczono wykresy ilustrujące przeżycie całkowite pacjentów w badaniu **Planchard 2017b**.

Ryc. 1 Analiza przeżycia całkowitego w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2017b, AK wnioskodawcy].



Do czasu zakończenia raportowania danych do publikacji pełnotekstowej **Planchard 2017b** zgon wystąpił u 47% (17/36) pacjentów, w związku z tym mediana nie została osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto; Ryc. 1). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite odnotowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% (95% CI: 33-67%) chorych.

Szczegółowe wyniki **dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR)** terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF600 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem stosowaną w pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2017b

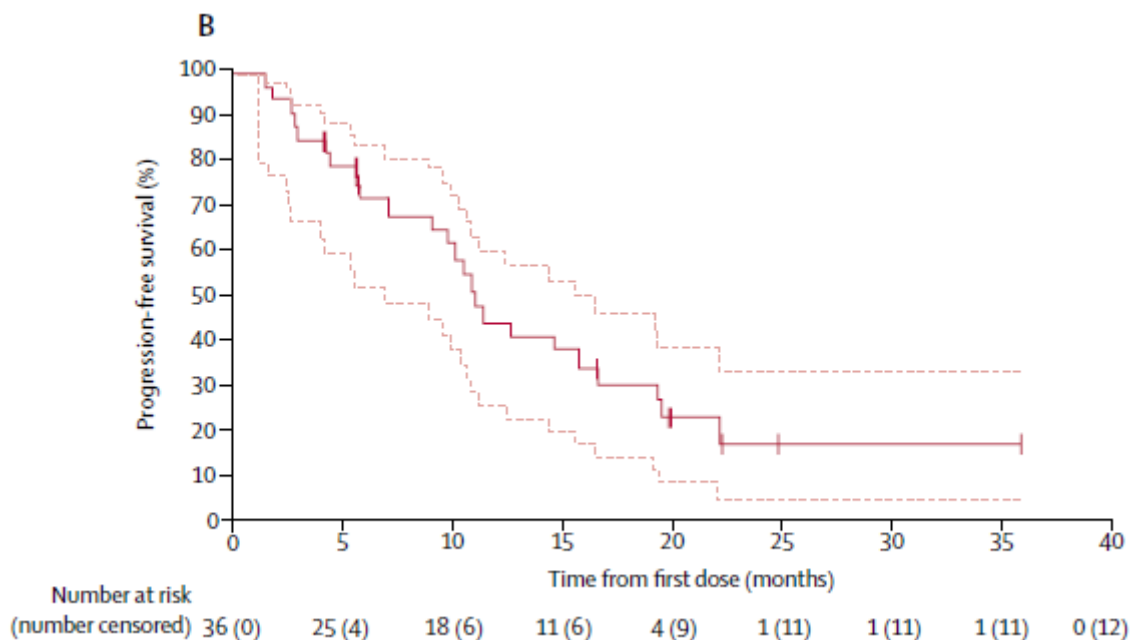
Punkt końcowy	Ocena badaczy			Ocena niezależnej komisji		
	n	N	%	n	N	%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji pacjentów 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca)*	23	36	64%	23	36	64%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2	36	6%	2	36	6%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	21	36	58%	21	36	58%
Stabilizacja choroby	4	36	11%	3	36	8%
Progresja choroby	5	36	14%	7	36	19%
Brak możliwości oceny (ang. <i>non evaluable</i> )	4	36	11%	3	36	8%
Stopień kontroli choroby (DCR)*	27	36	75%	26	36	72%

\*na podstawie publikacji Planchard 2017b

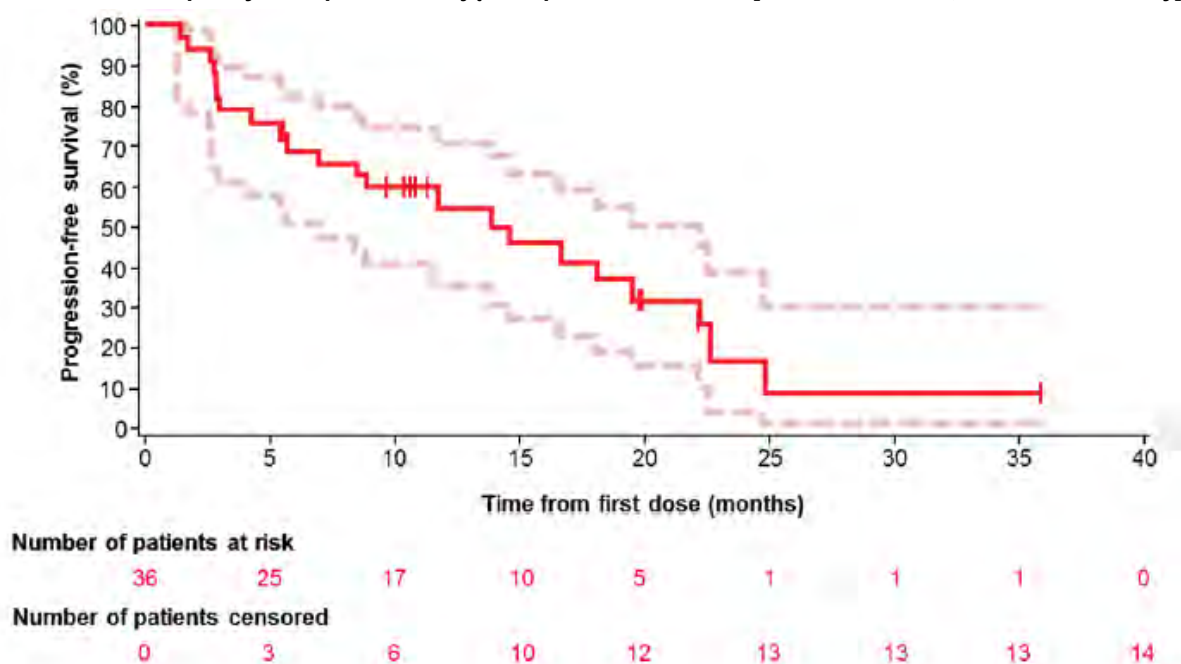
Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). W badaniu **Planchard 2017b** ogólną odpowiedź na leczenie osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) chorych, zarówno w opinii badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym w zakresie stabilizacji choroby, progresji choroby i braku możliwości oceny opinie obu podmiotów różniły się o 3-5 punktów procentowych. W przypadku stopnia kontroli choroby (DCR) różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji była niewielka: w ocenie badaczy analizowany parametr wynosił 75% (95% CI: 58-88%; 27 osób), a w ocenie niezależnej komisji - 72% (95% CI: 55-86%; 26 osób). Wartość mediany czasu trwania terapii dabrafenibem wyniosła 9 miesięcy (IQR: 3,14-20,53 miesiąca), a trametytibem - 9,5 miesiąca (IQR: 3,15-19,29 miesiąca). 39% (14/36) oraz 42% (15/36) pacjentów stosowało leczenie kolejno dabrafenibem i trametytibem powyżej 12 miesięcy. Jedenastu pacjentów (31%) objętych było terapią do momentu zakończenia raportowania danych do publikacji **Planchard 2017b**.

Poniżej przedstawiono wykresy analizy **przeżycia wolnego od progresji** ocenianej w skali RECIST v 1.1 dla wyników raportowanych przez badaczy (Ryc. 2) i niezależną komisję (Ryc. 3). Charakterystykę skali RECIST v 1.1 przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.2 niniejszej AWA.

**Ryc. 2** Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2017b, AK wnioskodawcy].



**Ryc. 3** Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2017b. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności. [Planchard 2017b, AK wnioskodawcy]



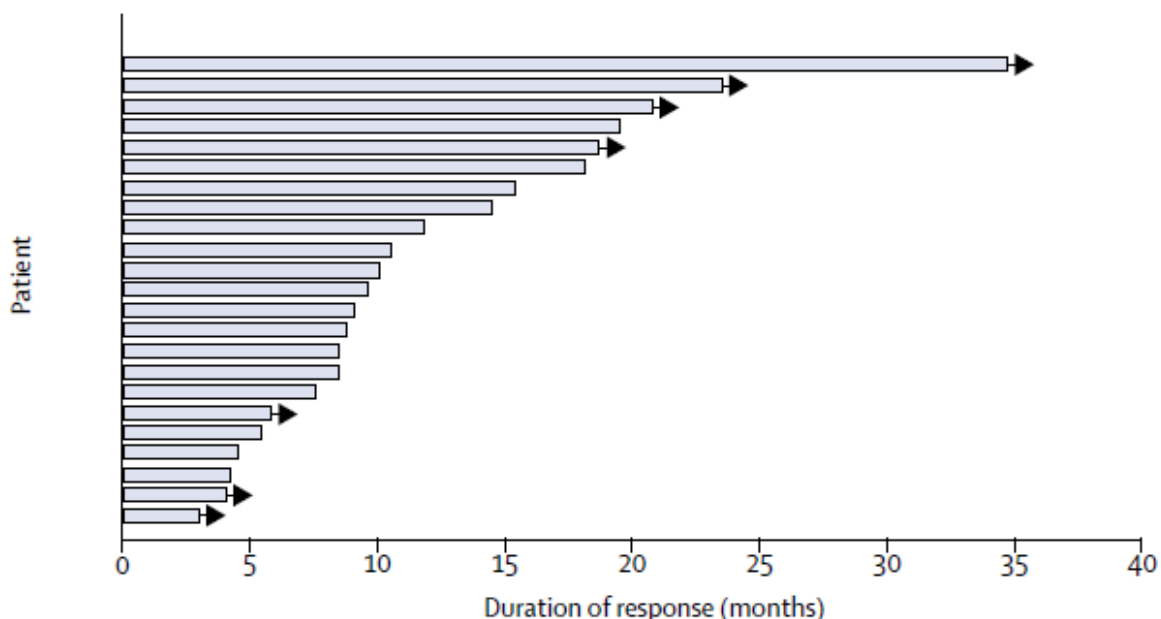
W badaniu **Planchard 2017b** w ocenie badaczy mediana **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca; **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.2**), a w ocenie niezależnej komisji – 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca; Ryc. 3). Przyczyną powyższej rozbieżności był fakt, że niezależna komisja nie włączyła do analizy wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, u których, według oceny badaczy, doszło do progresji choroby. Wspomniana grupa 5 pacjentów nie była poddana kolejnym badaniom kontrolnym i została zakwalifikowana do następnej linii leczenia (wyniki ocenzurowano w ocenie niezależnej komisji). Przy wartości



mediany czasu obserwacji chorych wynoszącej 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca), odnotowano progresję lub zgon 67% (24/36) pacjentów. W ocenie badaczy 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 26 z 36 pacjentów (72%; 95% CI: 53-84%), 15 z 36 pacjentów (43%; 95% CI: 25-60%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 5-33%; Ryc. 2). Natomiast w opinii niezależnej komisji 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło kolejno 24 z 36 pacjentów (68%; 95% CI: 50-82%), 19 z 36 pacjentów (54%; 95% CI: 35-70%) oraz 6 z 36 pacjentów (17%; 95% CI: 4-38%; Ryc. 3).

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dla **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** w odniesieniu do poszczególnych pacjentów.

**Ryc. 4 Czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów w badaniu Planchard 2017b. Strzałka oznacza, że obserwacja danego pacjenta nadal trwa [Planchard 2017b, AK wnioskodawcy].**



W badaniu **Planchard 2017b** w ocenie badaczy mediana DOR wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca). Powód był ten sam jak w przypadku różnicy odnotowanej dla PFS - niezależna komisja nie uwzględniła w swojej analizie wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, którzy w opinii badaczy, doznali progresji choroby. **Na Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** 4 przedstawiono czas trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów. Strzałki przedstawione na wykresie symbolizują, że odpowiedź na leczenie u danego pacjenta nadal trwa.

- ≥II linia leczenia

Skuteczność wnioskowanej interwencji w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią oceniano na podstawie jednego nierandomizowanego badania klinicznego II fazy **Planchard 2016a**. Zbieranie wyników do publikacji pełnotekstowej zakończono 7 października 2015 roku. Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane wyniki z dłuższego okresu obserwacji na podstawie raportu EMA (EMA 2017) oraz abstraktu konferencyjnego (Planchard 2017a). Zbieranie zaktualizowanych wyników w przypadku danych długoterminowych zakończono 8. sierpnia 2016 roku. Wyniki oceniane były zarówno przez badaczy jak i przez niezależną komisję.

Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji pełnotekstowej **Planchard 2016a** zgon nastąpił u 40% (23/57), w związku z tym mediana dla **całkowitego przeżycia** nie była osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę **OS** na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu wciąż żyło 47 z 57 pacjentów (82%). Do momentu zakończenia raportowania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 58% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Minimum rok przeżyło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie przeżycie odnotowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%) [Planchard 2017a, EMA 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki w zakresie **odpowiedzi na leczenie** na podstawie badania **Planchard 2016a**

**Tabela 20. Odpowiedź na leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem stosowaną w drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu Planchard 2016a.**

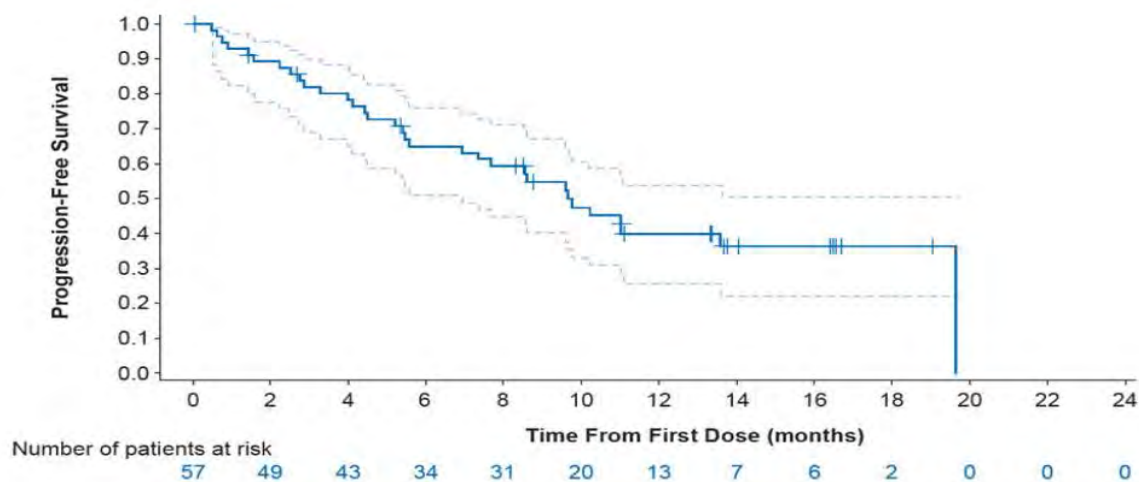
Punkt końcowy	Ocena badaczy			Ocena niezależnej komisji		
	n	N	%	n	N	%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji pacjentów 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca)*	36	57	63,2%	36	57	63,2%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2	57	3,5%	0	57	0,0%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	34	57	59,6%	36	57	63,2%
Stabilizacja choroby	9	57	15,8%	4	57	7,0%
Progresja choroby	7	57	12,3%	8	57	14,0%
Nieokreślona odpowiedź na leczenie (non-CR/non-PD)	0	57	0,0%	3	57	5,3%
Brak możliwości oceny (ang. <i>non evaluable</i> )	5	57	8,8%	6	57	10,5%
Ogólna odpowiedź (ORR) przy medianie czasu obserwacji 16,2 miesiąca (IQR: bd)**	38	57	66,7%	36	57	63,2%
Stopień kontroli choroby (DCR)*	45	57	78,9%	43	57	75,4%

\* na podstawie publikacji Planchard 2016a

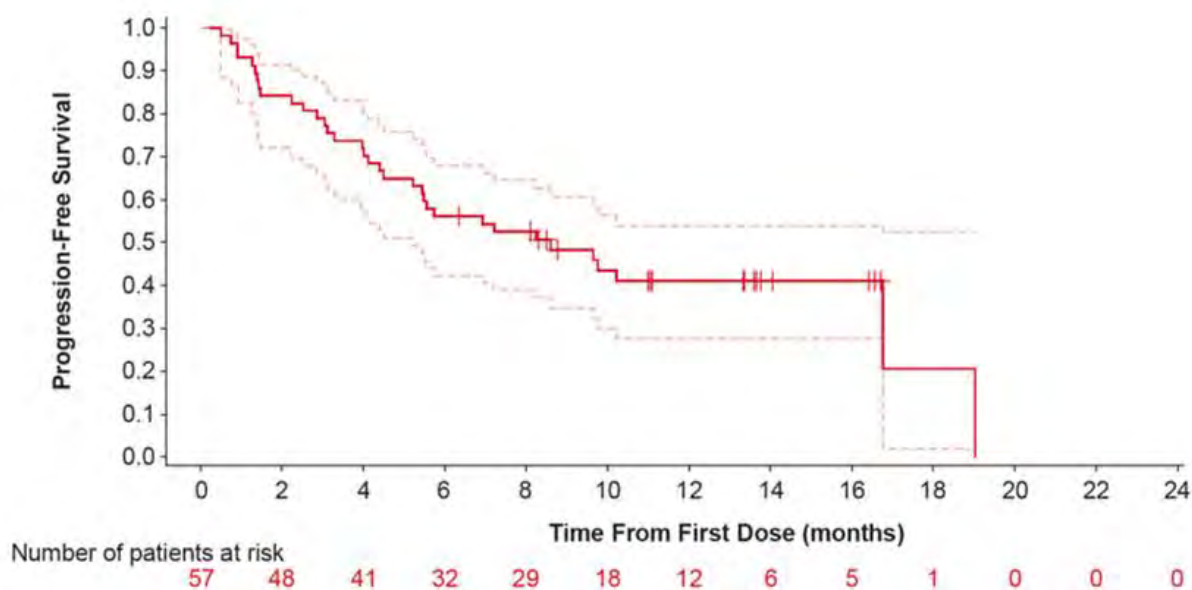
\*\* na podstawie abstraktu konferencyjnego Planchard 2017a i raportu EMA 2017

Mediana czasu obserwacji pacjentów w badaniu Planchard 2016a wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). Jak wynika z powyższej tabeli, ogólną odpowiedź na terapię osiągnęło 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym między podmiotami oceniającymi raportowano nieznaczne różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (o 3,5 pkt %), częściowej odpowiedzi na leczenie (o 3,6 pkt %), stabilizacji choroby (o 8,8 pkt %), progresji choroby (o 1,7 pkt %), nieokreślonej odpowiedzi na leczenie (o 5,3 pkt %) i braku możliwości oceny (o 1,7 pkt %). Nieznaczna różnica w ocenie badaczy i niezależnej komisji wystąpiła w przypadku stopnia kontroli choroby (DCR). W ocenie badaczy DCR wyniósł 78,9% (95% CI: 66,1-88,6%; 45 osób), natomiast w ocenie niezależnej komisji - 75,4% (95% CI: 62,2-85,9%; 43 osoby). Wartość zaktualizowanej mediany czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której ORR w ocenie badaczy osiągnął poziom 66,7% (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów), a w ocenie niezależnej komisji - 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów) [Planchard 2017a, EMA 2017]. Mediana czasu trwania leczenia dabrafenibem i trametynibem wyniosła 10,6 miesiąca (IQR: 4,2-12,2 miesiąca). 30% (17 z 57) pacjentów otrzymywało leczenie powyżej 12 miesięcy, a 13 z nich przyjmowało terapię do momentu zakończenia raportowania danych do publikacji **Planchard 2016a**. Wśród wszystkich pacjentów w momencie zakończenia zbierania danych do publikacji terapię przyjmowało 21 osób (37%).

Poniżej przedstawiono wykresy analizy przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 dla wyników raportowanych przez badaczy (Rycina 1) i niezależną komisję (Rycina 2). Charakterystykę skali RECIST v 1.1 przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.2 niniejszej AWA.

**Ryc. 5 Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2016a, AK wnioskodawcy].**

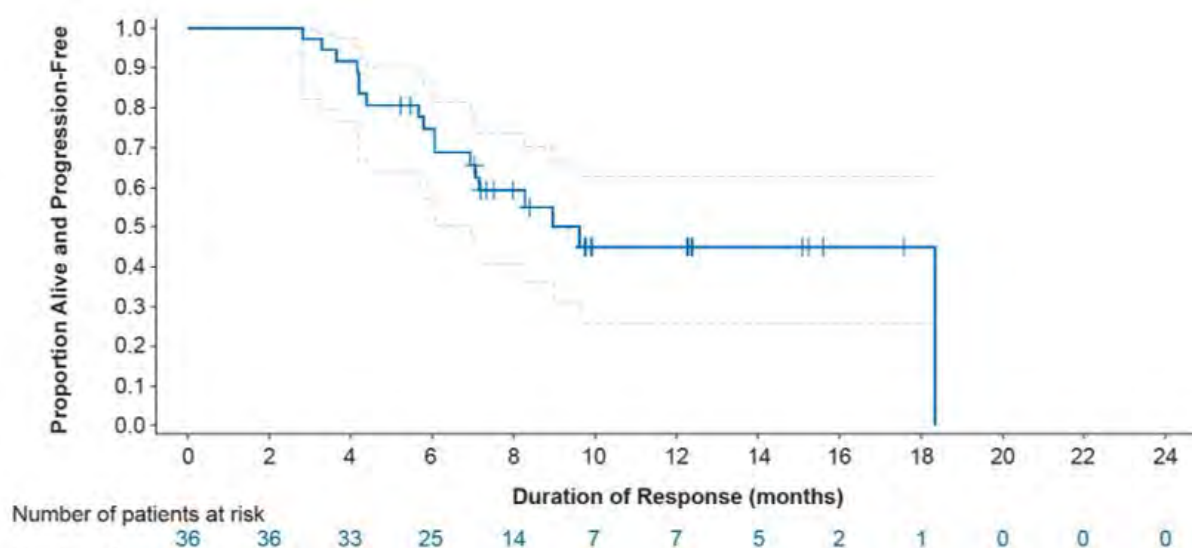
**Ryc. 6 Analiza przeżycia wolnego od progresji ocenianej w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2016a, AK wnioskodawcy].**



W badaniu **Planchard 2016a** mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badaczy wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca; **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca; **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Przy medianie czasu obserwacji pacjentów wynoszącej 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca), odnotowano progresję lub zgon u 56% pacjentów (32/57). 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 65% pacjentów (37/57; 95% CI: 51-76%). Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana PFS w opinii badaczy była równa 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), zaś dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%) [Planchard 2017a, EMA 2017].

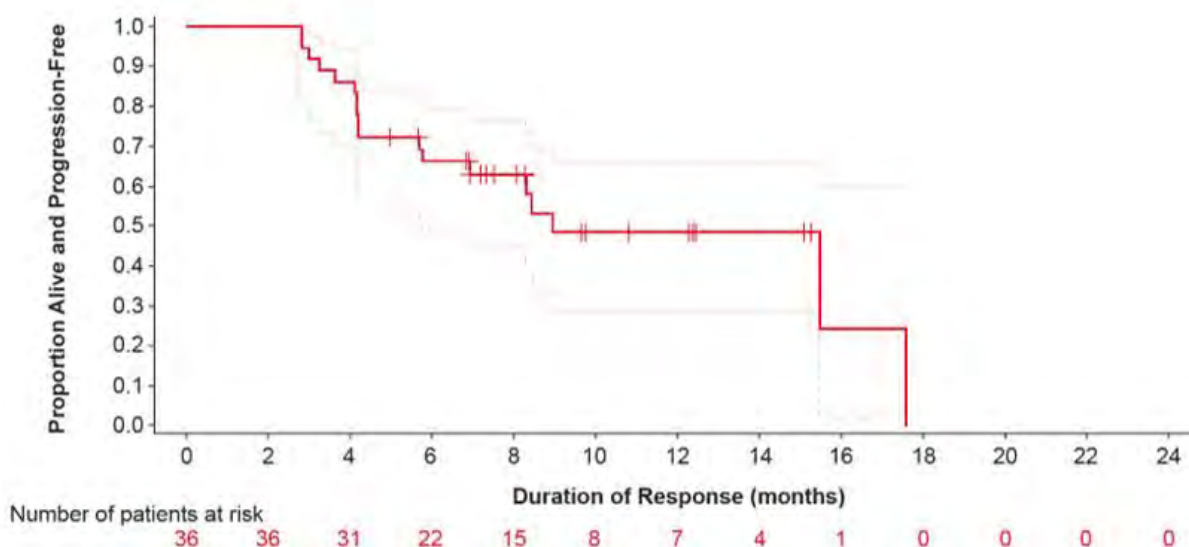
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki dla **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy (Ryc.7) i niezależnej komisji (Ryc.8).

**Ryc 7 Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie badaczy w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2016a, AK wnioskodawcy]**





Ryc. 8 Analiza czasu trwania odpowiedzi w skali RECIST v 1.1 w ocenie niezależnej komisji w badaniu Planchard 2016a. Linie przerywane przedstawiają 95% przedział ufności [Planchard 2016a, AK wnioskodawcy]



Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu **Planchard 2016a** wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Zaktualizowana mediana czasu obserwacji wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie badaczy osiągnęła 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto) [Planchard 2017a, EMA 2017].

Wyniki dla czasu trwania odpowiedzi u poszczególnych pacjentów przedstawiono na **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** w AK wnioskodawcy. Do czasu zakończenia zbierania danych do publikacji **Planchard 2016a** potwierdzona odpowiedź na leczenie trwała u 50% pacjentów (18 z 36 odpowiedzi na leczenie).

#### Porównanie jakościowe z komparatorami

- I linia leczenia

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem i chemioterapii opartej na pemetreksedzie w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF. Dane odnośnie wnioskowanej interwencji pochodzą z publikacji Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b i raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące komparatora pozyskano z publikacji Barlesi 2016. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Barlesi 2016 pacjenci leczeni w pierwszej linii terapii otrzymywali najlepszą terapię wspomagającą (48 osób, 33%), schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie (51 osób, 35%), taksanach (20 osób, 14%) lub winorelbynie (5 osób, 3%) czy inhibitor EGFR (3 osoby, 2%). Pozostałym pacjentom proponowano inne leczenie lub udział w badaniach klinicznych. Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla schematu chemioterapii z pemetreksedem. Z uwagi na powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w pierwszej linii, z udziałem schematu z pemetreksedem na poziomie 35%, jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora (pemetreksed+cisplatyna) niniejszej AK. Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, wyniki tego zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

Tabela 21. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametytibu oraz komparatorów w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF [AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard 2017b <sup>†</sup>		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016 <sup>*</sup>	
	Ocena badaczy	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją BRAF <sup>‡</sup>	Pacjenci z mutacją BRAF wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	64% (95% CI: 46-79%)	64% (95% CI: 46-79%)	23% (95% CI: 15,0-30,8%)	23% (95% CI: 13,0-32,7%)

Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	10,4 mies. (95% CI: 8,3-17,9)	15,2 mies. (95% CI: 7,8-23,5)	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	75% (95% CI: 58-88%)	72% (95% CI: 55-86%)	-	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,9 mies. (95% CI: 7,0-16,6)	14,6 mies. (95% CI: 7,0-22,1)	7,5 mies. (95% CI: 5,6-12,3)	5,6 mies. (95% CI: 4,2-7,1)
6-miesięczny PFS	72% (95% CI: 53-84%)	68% (95% CI: 50-82%)	57% (95% CI: 47,8-65,7%)	46,5% (95% CI: 35,0-57,9%)
Roczny PFS	43% (95% CI: 25-60%)	54% (95% CI: 35-70%)	42% (95% CI: 32,3-50,9%)	26,2% (95% CI: 15,1-37,2%)
Dwuletni PFS	17% (95% CI: 5-33%)	17% (95% CI: 4-38%)	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	24,6 mies. (95% CI: 12,3-nie osiągnięto)	-	-	-
6-miesięczny OS	91% (95% CI: 74-97%)	-	-	-
Roczny OS	74% (95% CI: 54,4-85%)	-	-	-
Dwuletni OS	51% (95% CI: 33-67%)	-	-	-

†Jednoramienne, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

\*poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMiT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

†86% chorych z mutacją *BRAF* stanowili pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania.

Dane zamieszczone w powyższej tabeli wskazują na wyższy odsetek ORR, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Mediana PFS dla ocenianej interwencji wyniosła 10,9 miesiąca według oceny badacza oraz 14,6 miesiąca według oceny niezależnej komisji, podczas gdy dla komparatora parametr ten wyniósł 7,5 miesiąca w populacji ogólnej NDRP z mutacją *BRAF* oraz 5,6 miesiąca dla pacjentów wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby. Zestawienie wskazuje na wyższy w grupie interwencji wnioskowanej odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS, odpowiednio 68-70% i 43-54% w porównaniu do terapii komparatorem (odpowiednio 46,5% i 26,2% w w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby).

- ≥II linia leczenia

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem, BSC i monoterapii docetaksemem, w drugiej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*. Dane odnośnie skuteczności wnioskowanej interwencji pochodzą z publikacji Planchard 2016a, Planchard 2017a, Planchard 2017b i raportu EMA 2017 (interwencja wnioskowa), Barlesi 2016 (BSC), Li 2018 i Sasane 2017 (monoterapia docetaksemem). Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Barlesi 2016 w ramach co najmniej II linii leczenia najlepszą terapię podtrzymującą otrzymywało 57% pacjentów. Pozostała część populacji przyjmowała aktywne leczenie takie jak: taksany (15%), pemetreksed (8%), erlotynib (8%) lub leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego (5%). Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla najlepszej terapii podtrzymującej. Z uwagi na powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w co najmniej drugiej linii, z udziałem najlepszej terapii podtrzymującej na poziomie 57%, jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora (BSC) niniejszej AK. Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, wyniki tego zestawienia należy interpretować z dużą ostrożnością.

**Tabela 22. Zestawienie dostępnych wyników skuteczności dabrafenibu i trametytibu oraz komparatorów w leczeniu ≥ II linii niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* [AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Skuteczność ocenianej interwencji - Planchard (2016a, Planchard 2017a, EMA 2017)†		Skuteczność terapii zastosowanej w badaniu Barlesi 2016*		Skuteczność docetakselu (Sasane 2017**) (95% CI: bd)
	Ocena badacza	Ocena niezależnej komisji	Ogólna populacja pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> †	Pacjenci z mutacją <i>BRAF</i> wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	66,7% (95% CI: 52,9-78,6%)	63,2% (95% CI: 49,3-75,6%)	9% (95% CI: 1,4%-15,6%)	5% (95% CI: 0,0%-11,8%)	12% (95% CI: bd)

Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana	9,8 mies. (95% CI: 6,9-16,0)	12,6 mies. (95% CI: 5,8-nie osiągnięto)	-	-	-
Stopień kontroli choroby (DCR)	78,9% (95% CI: 66,1-88,6%)	75,4% (95% CI: 62,2-85,9%)	-	-	55% (95% CI: bd)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana	10,2 mies. (95% CI: 6,9-16,7)	8,6 mies. (95% CI: 5,2-16,8)	3,1 mies. (95% CI: 1,4-6,1)	2,6 mies. (95% CI: 1,3-4,1)	4,2 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny PFS	65% (95% CI: 51-76%)	65% (95% CI: 51-76%)	41% (95% CI: 28,7-53,9%)	36% (95% CI: 22,1-49,2%)	-
Roczny PFS	43% (95% CI: 29,8-55,7%)	41% (95% CI: 27-53%)	18% (95% CI: 6,2-30,1%)	14% (95% CI: 2,5-25,8%)	-
Dwuletni PFS	22% (95% CI: 11,4-35,6%)	-	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS), mediana	18,2 mies. (95% CI: 14,3-nie osiągnięto)	-	13,8 mies. (95% CI: 8,5-21,9%)	9,0 mies. (95% CI: 6,0-13,5%)	9,3 mies. (95% CI: bd)
6-miesięczny OS	82% (95% CI: bd)	-	68% (95% CI: 59,5-76,2%)	62% (95% CI: 50,5-72,6%)	-
Roczny OS	66% (95% CI: 52,4-77,1%)	-	52% (95% CI: 42,4-61,6%)	39% (95% CI: 26,8-52,0%)	-
Dwuletni OS	39% (95% CI: 25,5-52,1%)	-	-	-	-

<sup>†</sup> jednoramiennie, nierandomizowane badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w co najmniej II leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca;

\* poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg wytycznych AOTMiT), w którym podsumowano wyniki standardowej terapii w niedrobnokomórkowym raku płuca z uwzględnieniem obecności jednej z sześciu mutacji genetycznych w tym mutacji *BRAF* oraz z uwzględnieniem linii leczenia i stosowanej terapii;

\*\* abstrakt konferencyjny, w którym opisano wyniki porównania pośredniego metodą MAIC terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem z docetakselem stosowanych w drugiej linii w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018, zakwalifikowanej do niniejszego opracowania;

<sup>‡</sup> 86% chorych z mutacją *BRAF* stanowi pacjenci z nawrotem choroby lub 3 lub 4 stopniem zaawansowania wg TNM, pozostali z 1 lub 2 stopniem zaawansowania

Powyższe zestawienie wskazuje na wyższy odsetek ORR dla ocenianej interwencji (ok 67% - ocena badacza; ok 63% ocena niezależnej komisji) w porównaniu do BSC (5% dla grupy pacjentów w zaawansowanym stadium choroby) lub monoterapii docetakselem (12%). Mediana PFS dla ocenianej interwencji wyniosła 8,6 miesiąca (ocena niezależnej komisji) lub 10,2 miesiąca (ocena badacza), w porównaniu z BSC - 2,6 miesiąca i monoterapią docetakselem w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną - 4,2 miesiąca. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS dla terapii skojarzonej wyniósł odpowiednio 65% i 41-43%, podczas gdy dla BSC odpowiednio 36% i 14% (grupa pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016). Mediana OS dla interwencji wnioskowanej wyniosła 18,2 miesiąca (ocena badacza, dane niedojrzałe), natomiast dla BSC w zaawansowanym stadium choroby i monoterapii docetakselem odpowiednio 9,0 i 9,3 miesiąca. W porównaniu z BSC, odsetki przeżyć całkowitych 6-miesięcznych i rocznych dla interwencji wnioskowanej są odpowiednio o 20 i 27 punktów procentowych większe.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii wnioskowanej oceniano na podstawie dwóch nierandomizowanych badań klinicznych II fazy Planchard 2017b i Planchard 2016a, pierwsze odnosi się do kohorty C (I linia leczenia), a drugie – kohorty B (II+ linia leczenia).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które raportowano w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

**Tabela 23. jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b [AK wnioskodawcy]**

Parametr	Planchard 2016a (≥II linia leczenia)			Planchard 2017b (I linia leczenia)			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	56	57	98	36	36	100	Łączna proporcja: 98,3% (95% CI: 95-100%) Cochran Q p = 0,4688
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia	28	57	49	25	36	69	Łączna proporcja: 58,6% (95% CI: 39-77%) Cochran Q p = 0,0554
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	32	57	56	6*	25*	24	Łączna proporcja: 40,8% (95% CI: 13,6%-71,6%) Cochran Q p = 0,0067

\*na podstawie danych EMA 2017

W badaniu Planchard 2016a w trakcie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w co najmniej drugiej linii leczenia niemal wszyscy pacjenci doświadczyli działania niepożądanego bez względu na stopień nasilenia (56 z 57 pacjentów; 98%), a niemal połowa pacjentów (28 z 57 pacjentów; 49%) doświadczyła działania niepożądanego stopnia 3-4. Ciężkie zdarzenie niepożądane stwierdzono u 56% chorych. W populacji przyjmującej dabrafenib i trametytib jako pierwszą linię leczenia (kohorta C) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchard 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017). Metaanaliza proporcji z obu badań dla częstości zdarzeń niepożądanych wykazała, że (1) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiło u 98,3% pacjentów, (2) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiło u 58,6%, (3) co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane

Poniżej przedstawiono listę zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach Planchard 2016a (kohorta B – II linia) i Planchard 2017b (kohorta C – I linia), które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3 lub wyższego stopnia.

**Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu Planchard 2016a (≥II linia) oraz Planchard 2017b (I linia), które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów lub wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3 lub wyższego stopnia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją *BRAF* V600, stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem [AK wnioskodawcy].**

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Gorączka	Planchard 2016a	25/57 (44%)	1/57 (2%)	0	0	26/57 (46%)	Łączna proporcja: 54% (95% CI: 36,6-70,9%); Cochran Q p = 0,0888
	Planchard 2017b	19/36 (53%)	4/36 (11%)	0	0	23/36 (64%)	
Nudności	Planchard 2016a	23/57 (40%)	0	0	0	23/57 (40%)	Łączna proporcja: 46,3% (95% CI: 36,3-56,3%); Cochran Q p = 0,1574
	Planchard 2017b	20/36 (56%)	0	0	0	20/36 (56%)	
Wymioty	Planchard 2016a	20/57 (35%)	0	0	0	20/57 (35%)	Łączna proporcja: 34,7% (95% CI: 25,4-44,6%); Cochran Q p = 0,8764
	Planchard 2017b	9/36 (25%)	3/36 (8%)	0	0	12/36 (33%)	

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Biegunka	Plancharđ 2016a	19/57 (33%)	1/57 (2%)	0	0	20/57 (35%)	Łączna proporcja: 34,7% (95% CI: 25,5-44,6%); Cochran Q p = 0,7767
	Plancharđ 2017b	12/36 (33%)	1/36 (3%)	0	0	13/36 (36%)	
Astenia	Plancharđ 2016a	16/57 (28)	2/57 (4%)	0	0	18/57 (32%)	Łączna proporcja: 21,6% (95% CI: 5,8-43,7%); Cochran Q p = 0,0209
	Plancharđ 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	
Suchość skóry	Plancharđ 2016a	14/57 (25%)	1/57 (2%)	0	0	15/57 (26%)	Łączna proporcja: 29,4% (95% CI: 20,7-39%); Cochran Q p = 0,4672
	Plancharđ 2017b	12/36 (33%)	0	0	0	12/36 (33%)	
Obrzęk obwodowy	Plancharđ 2016a	13/57 (23%)	0	0	0	13/57 (23%)	Łączna proporcja: 28,2% (95% CI: 19,6-37,7%); Cochran Q p = 0,1702
	Plancharđ 2017b	13/36 (36%)	0	0	0	13/36 (36%)	
Dreszcze	Plancharđ 2016a	12/57 (21%)	1/57 (2%)	0	0	13/57 (23%)	Łączna proporcja: 24,2% (95% CI: 16,1-33,3%); Cochran Q p = 0,7924
	Plancharđ 2017b	9/36 (25%)	0	0	0	9/36 (25%)	
Kaszel	Plancharđ 2016a	12/57 (21%)	0	0	0	12/57 (21%)	Łączna proporcja: 22,1% (95% CI: 14,3-31%); Cochran Q p = 0,8724
	Plancharđ 2017b	8/36 (22%)	0	0	0	8/36 (22%)	
Wysypka	Plancharđ 2016a	11/57 (19%)	1/57 (2%)	0	0	12/57 (21%)	Łączna proporcja: 23,1% (95% CI: 15,2-32,1%); Cochran Q p = 0,6465
	Plancharđ 2017b	8/36 (22%)	1/36 (3%)	0	0	9/36 (25%)	
Ból stawów	Plancharđ 2016a	11/57 (19%)	0	0	0	11/57 (19%)	Łączna proporcja: 17,8% (95% CI: 10,8-26,2%); Cochran Q p = 0,5331
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	
Zaparcia	Plancharđ 2016a	10/57 (18%)	0	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 16,8% (95% CI: 10-25%); Cochran Q p = 0,6779
	Plancharđ 2017b	5/36 (14%)	0	0	0	5/36 (14%)	
Zmęczenie	Plancharđ 2016a	9/57 (16%)	1/57 (2%)	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 26,3% (95% CI: 10,7-45,7%); Cochran Q p = 0,0481
	Plancharđ 2017b	13/36 (36%)	0	0	0	13/36 (36%)	
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	Plancharđ 2016a	9/57 (16%)	0	0	0	9/57 (16%)	Łączna proporcja: 9,5% (95% CI: 1-25,2%); Cochran Q p = 0,0406
	Plancharđ 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Duszności	Plancharđ 2016a	8/57 (14%)	2/57 (4%)	0	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 17,9% (95% CI: 10,8-26,2%); Cochran Q p = 0,946
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	2/36 (6%)	0	0	6/36 (17%)	
Świąd	Plancharđ 2016a	8/57 (14%)	1/57 (2%)	0	0	9/57 (16%)	Łączna proporcja: 14,7% (95% CI: 8,3-24,5%); Cochran Q p = 0,5655
	Plancharđ 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	
Zawroty głowy	Plancharđ 2016a	8/57 (14%)	0	0	0	8/57 (14%)	Łączna proporcja: 17,7% (95% CI: 10,7-26%); Cochran Q p = 0,312
	Plancharđ 2017b	8/36 (22%)	0	0	0	8/36 (22%)	
Anemia	Plancharđ 2016a	7/57 (12%)	2/57 (4%)	1/57 (2%)	0	10/57 (18%)	Łączna proporcja: 16,8% (95% CI: 10-25%); Cochran Q p = 0,6779
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	



Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Spadek wagi	Plancharđ 2016a	7/57 (12%)	1/57 (2%)	0	0	8/57 (14%)	Łączna proporcja: 15,7% (95% CI: 9,1-23,8%); Cochran Q p = 0,7088
	Plancharđ 2017b	6/36 (17%)	0	0	0	6/36 (17%)	
Ból brzucha	Plancharđ 2016a	7/57 (12%)	0	0	0	7/57 (12%)	Łączna proporcja: 13,6% (95% CI: 7,5-21,3%); Cochran Q p = 0,7928
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	1/36 (3%)	0	0	5/36 (14%)	
Hipotonia	Plancharđ 2016a	7/57 (12%)	0	0	0	7/57 (12%)	Łączna proporcja: 14,6% (95% CI: 8,3-22,5%); Cochran Q p = 0,5417
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	2/36 (6%)	0	0	6/36 (17%)	
Neutropenia	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	5/57 (9%)	0	0	11/57 (19%)	Łączna proporcja: 10,8% (95% CI: 6,3-31,1%); Cochran Q p = 0,0135
	Plancharđ 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Ból w klatce piersiowej	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 11,6% (95% CI: 5,9-18,8%); Cochran Q p = 0,8902
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
Zaburzenia smaku	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Plancharđ 2017b	0	0	0	0	0	
Ból głowy	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 17,3% (95% CI: 5,8-33,3%); Cochran Q p = 0,0724
	Plancharđ 2017b	9/36 (25%)	0	0	0	9/36 (25%)	
Skurcze mięśni	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Plancharđ 2017b	0	0	0	0	0	
Mialgia	Plancharđ 2016a	6/57 (11%)	0	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 12,6% (95% CI: 6,7-20%); Cochran Q p = 0,6077
	Plancharđ 2017b	5/36 (14%)	0	0	0	5/36 (14%)	
Hiperkeratoza	Plancharđ 2016a	5/57 (9%)	1/57 (2%)	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 4,6% (95% CI: 0,13-20,5%); Cochran Q p = 0,0145
	Plancharđ 2017b	0	0	0	0	0	
Wzrost wagi	Plancharđ 2016a	5/57 (9%)	1/57 (2%)	0	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 10,5% (95% CI: 5,1-17,4%); Cochran Q p = 0,7823
	Plancharđ 2017b	2/36 (6%)	1/36 (3%)	0	0	3/36 (8%)	
Ból pleców	Plancharđ 2016a	4/57 (7%)	0	1 (2%)	0	5/57 (9%)	Łączna proporcja: 12,4% (95% CI: 6,5-19,7%); Cochran Q p = 0,2588
	Plancharđ 2017b	6/36 (17%)	0	0	0	6/36 (17%)	
Krwioplucie	Plancharđ 2016a	4/57 (7%)	1/57 (2%)	0	0	5/57 (9%)	Łączna proporcja: 4% (95% CI: 0,05-17,2%); Cochran Q p = 0,0296
	Plancharđ 2017b	0	0	0	0	0	
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Plancharđ 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 9,3% (95% CI: 4,3-16%); Cochran Q p = 0,4851
	Plancharđ 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	Plancharđ 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%); Cochran Q p = 0,0597
	Plancharđ 2017b	0	0	0	0	0	

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Hipofosfatemia	Planchar 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 7,3% (95% CI: 3-13,4%); Cochran Q p = 0,8488
	Planchar 2017b	1/36 (3%)	1/36 (3%)	0	0	2/36 (6%)	
Trombocytopenia	Planchar 2016a	3/57 (5%)	1/57 (2%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%); Cochran Q p = 0,0597
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Hiponatremia	Planchar 2016a	2/57 (4%)	3/57 (5%)	1 (2%)	0	6/57 (11%)	Łączna proporcja: 11,6% (95% CI: 5,9-18,8%); Cochran Q p = 0,8902
	Planchar 2017b	2/36 (6%)	2/36 (6%)	0	0	4/36 (11%)	
Leukopenia	Planchar 2016a	2/57 (4%)	2/57 (4%)	0	0	4/57 (7%)	Łączna proporcja: 3,5% (95% CI: 0-14%); Cochran Q p = 0,0597
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Planchar 2016a	2/57 (4%)	1/57 (2%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 10,7% (95% CI: 2,3-24,1%); Cochran Q p = 0,081
	Planchar 2017b	2/36 (6%)	4/36 (11%)	0	0	6/36 (17%)	
Odwodnienie	Planchar 2016a	1/57 (2%)	2/57 (4%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 7,2% (95% CI: 2,9-13,3%); Cochran Q p = 0,5434
	Planchar 2017b	2/36 (6%)	1/36 (3%)	0	0	3/36 (8%)	
Nadciśnienie	Planchar 2016a	1/57 (2%)	2/57 (4%)	0	0	3/57 (5%)	Łączna proporcja: 8,1% (95% CI: 3,5-14,5%); Cochran Q p = 0,3068
	Planchar 2017b	0	4/36 (11%)	0	0	4/36 (11%)	
Wzrost poziomu amylazy	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Rak podstawkomórkowy	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Rumień guzowaty	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6,9% (95% CI: 2,7-12,8%); Cochran Q p = 0,163
	Planchar 2017b	4/36 (11%)	0	0	0	4/36 (11%)	
Krwimocz	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Neuropatia obwodowa	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 3,1% (95% CI: 0,3-8,2%); Cochran Q p = 0,9318
	Planchar 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Ból	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6,9% (95% CI: 2,7-12,8%); Cochran Q p = 0,163
	Planchar 2017b	3/36 (8%)	1/36 (3%)	0	0	4/36 (11%)	
Zatorowość płucna	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 6% (95% CI: 2,2-11,7%); Cochran Q p = 0,3267
	Planchar 2017b	1/36 (3%)	2/36 (6%)	0	0	3/36 (8%)	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Planchar 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	



Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Zaburzenia widzenia	Planchard 2016a	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Podwyższony poziom gamma- glutamylotransferazy	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Hiperkalcemia	Planchard 2016a	0	2/57 (4%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Niewydolność oddechowa	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 3,1% (95% CI: 0,3-8,2%); Cochran Q p = 0,9318
	Planchard 2017b	0	0	0	1/36 (3%)	1/36 (3%)	
Rak płaskonabłonkowy skóry	Planchard 2016a	0	2/57 (4%)	0	0	2/57 (4%)	Łączna proporcja: 2,5% (95% CI: 0,3-6,6%); Cochran Q p = 0,2355
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Zwężenie tętnicy wieńcowej	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Gorączka neutropeniczna	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Rak wątrobowokomórkowy	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Złamanie biodra	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Przepuklina	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Niedrożność jelit	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Legionelloza	Planchard 2016a	0	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Nowotwór płuc z mutacją KRAS	Planchard 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	
Gwałtowna progresja nowotworu	Planchard 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchard 2017b	0	0	0	0	0	

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	St 1-2 n/N(%)	St 3 n/N(%)	St 4 n/N(%)	St 5 n/N(%)	Bez względu na stopień nasilenia	Metaanaliza proporcji zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia
Pancytopenia	Planchar 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 3% (95% CI: 0,5-7,4%); Cochran Q p = 0,7008
	Planchar 2017b	0	1/36 (3%)	0	0	1/36 (3%)	
Wysięk opłucnowy	Planchar 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Planchar 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Uszkodzenie rdzenia kręgowego	Planchar 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Niewydolność nerek	Planchar 2016a	0	1/57 (2%)	0	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Krwotok śródotrzewnowy	Planchar 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Krwotok podpajęczynówkowy	Planchar 2016a	0	0	0	1/57 (2%)	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	
Migotanie komór	Planchar 2016a	0	0	1/57 (2%)	0	1/57 (2%)	Łączna proporcja: 1,7% (95% CI: 0-5,2%); Cochran Q p = 0,4688
	Planchar 2017b	0	0	0	0	0	

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie B (co najmniej II linia leczenia) bez względu na stopień nasilenia to gorączka (46%), nudności (40%), wymioty (35%), biegunka (33%), astenia (32%) oraz spadek apetytu (30%). Najczęściej występujące (co najmniej 5% pacjentów) zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia to neutropenia (9%), hiponatremia (7%), anemia (5%). Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to gorączka (16%), anemia (5%), stan splątania (4%), spadek apetytu (4%), krwioplucie (4%), hiperkalcemia (4%), nudności (4%), rak płaskonabłonkowy skóry (4%).

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametytib jako pierwszą linię leczenia (kohorta C) wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchar 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017). Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty. W powyższej tabeli zebrano częstość zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem ich stopnia nasilenia, które wystąpiły podczas stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w co najmniej drugiej linii (Kohorta B; Planchar 2016a) i w pierwszej linii leczenia (kohorta C; Planchar 2017b). Następnie przeprowadzono metaanalizę proporcji z obu badań dla częstości zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień ich nasilenia. Metaanaliza proporcji wykazała, że najczęściej występujące (> 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w połączonych populacjach to: gorączka (54%), nudności (46%), wymioty (35%) oraz biegunka (35%). Najczęściej powodującym zgonem zdarzeniem niepożądanym była niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%), a dwóch z nich zmarło w wyniku wystąpienia zdarzenia 5. stopnia nasilenia. Zarówno w badaniu Planchar 2016a jak i Planchar 2017b, nie stwierdzono by ww. zdarzenia prowadzące do zgonu były związane z ocenianą interwencją.

Poniżej przedstawiono tabelę z danymi na temat redukcji dawki, opóźnienia w podawaniu terapii oraz zaprzestanie uczestnictwa spowodowane działaniami niepożądanymi w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b.

**Tabela 25. Redukcja dawki, opóźnienia w podawaniu terapii oraz zaprzestanie uczestnictwa spowodowane działaniami niepożądanymi w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b [AK wnioskodawcy].**

Parametr	Planchard 2016a			Planchard 2017b			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Opóźnienie w podawaniu kolejnej dawki	35	57	61	14	36	39	Łączna proporcja: 50,8% (95% CI: 29,6-71,7%); Cochran Q p = 0,0359
Redukcja dawki	20	57	35	27	36	75	Łączna proporcja: 54,9% (95% CI: 18,1-88,8%); Cochran Q p = 0,0001
Zaprzestanie uczestnictwa w badaniu	7	57	12	8	36	22	Łączna proporcja: 16,5% (95% CI: 9,8-24,7%); Cochran Q p = 0,2121

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wykluczenia z badania Planchard 2016a (kohorta B, ≥II linia leczenia) siedmiu pacjentów (12%). Opóźnienie przyjęcia kolejnych dawek było konieczne u 35 (61%), a redukcja dawki była niezbędna u 20 pacjentów (35%). Ponad 80% zaplanowanej dawki dabrafenibu zostało przyjęte przez 33 pacjentów (58%), a ponad 80% zaplanowanej dawki trametynibu - 43 pacjentom (75%). W badaniu Planchard 2017b (kohorta C, I linia leczenia) zdarzenia niepożądane wywołały wykluczenie z badania 8 pacjentów (22%). Dwudziestu siedmiu pacjentów (75%) wymagało redukcji dawki, a 14 pacjentów (39%) opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leczenia. Metaanaliza proporcji wskazała, że opóźnienie kolejnej dawki było niezbędne u 50,8%, a redukcja dawki u 54,9% pacjentów. Udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych musiało przerwać 16,5% pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki dla punktu końcowego „zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem na podstawie badania Planchard 2016a (≥II linia leczenia) oraz Planchard 2017b (I linia leczenia).

**Tabela 26. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny i zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem w badaniu Planchard 2016a oraz Planchard 2017b [AK wnioskodawcy].**

Parametr	Planchard 2016a (≥II linia leczenia)			Planchard 2017b (I linia leczenia)			Metaanaliza proporcji
	n	N	%	n	N	%	
Zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych ze stosowanym leczeniem	4	57	7	1	36	3	Łączna proporcja: 1% (95% CI: 2,2-11,8%) Cochran Q p = 0,4386

W badaniu Planchard 2016a (≥II linia leczenia) i w badaniu Planchard 2017b (I linia leczenia) zmarło odpowiednio 4 (7%) i 1 (3%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do zgonu była niewydolność oddechowa w obu badaniach oraz gwałtowna progresja nowotworu, krwotok śródtrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy w badaniu Planchard 2016a. Metaanaliza proporcji wykazała, że zgon nastąpił u 6,1% pacjentów stosujących terapię kojarzoną dabrafenibem i trametynibem.

Nie odnaleziono publikacji opisujących bezpieczeństwo stosowania schematu chemioterapii z pemetreksedem, docetakselu lub najlepszej terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

Poniżej zamieszczono dodatkowe badania uwzględnione w AK wnioskodawcy.

#### Sasane 2017

Publikacja Sasane 2017 to abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki porównania pośredniego wnioskowanej terapii z docetakselem w drugiej linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzonego w ramach metaanalizy sieciowej Li 2018. W porównaniu wykorzystano indywidualne dane pacjentów z kohorty B z jednoramiennego badania Planchard 2016a (NCT01336634) oraz zbiorcze dane pacjentów leczonych docetakselem w ramach badania CheckMate057. Porównanie przeprowadzono metodą Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) poprzez badanie niwolumabu vs docetaksel (CheckMate057). Po dopasowaniu populacji z badania porównawczego CheckMate057 do badania Planchard 2016a wyznaczono skuteczność leczenia dla każdej z analizowanych grup oraz przedstawiono ich porównanie. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Porównanie pośrednie metodą MAIC terapii dabrafenibem i trametytibem z terapią docetakselem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie abstraktu konferencyjnego Sasane 2017.**

Punkt końcowy	Dabrafenib + trametytib	Docetaksel	Dabrafenib + trametytib vs docetaksel
Przeżycie wolne od progresji, mediana	9,7 mies.	4,2 mies.	HR: 0,32 (95% CI: 0,26-0,4)
Przeżycie całkowite, mediana	19,2 mies.	9,3 mies.	HR: 0,41 (95% CI: 0,32-0,51)
Odpowiedz na leczenie, %	61%	12%	p<0,01
Stopień kontroli choroby, %	77%	55%	p<0,01

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej EMA wnioskodawca odnalazł informację, że do najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Tafinlar, które występują częściej niż u 10% pacjentów, to: brodawczaki, ból głowy, nudności, wymioty, nadmierne rogowacenie skóry, wypadanie włosów, wysypka, ból stawów, gorączka oraz zmęczenie.

Na stronie internetowej EMA wnioskodawca odnalazł informację, iż najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Mekinist, które mogą wystąpić częściej niż u 20% pacjentów, to: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności oraz trądzikowe zapalenie skóry.

W przypadku stosowania preparatów Tafinlar oraz Mekinist w skojarzeniu najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tych preparatów, które mogą wystąpić częściej niż u 20% pacjentów, to: gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, ból stawów oraz wysypka.

W dokumencie EPAR dla preparatu Tafinlar znalezionym na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia:

- nowych pierwotnych lub wtórnych zmian złośliwych,
- niewydolności nerek,
- zapalenia błony naczyniowej oka,

- toksyczności dla układu krążenia,
- toksyczności jąder,
- toksyczności rozwojowych.

Ponadto podano informację, iż terapia preparatem Tafinlar jest niebezpieczna dla kobiet w ciąży oraz karmiących. W przypadku terapii skojarzonej z trametytibem istnieje ryzyko zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył głębokich.

W dokumencie EPAR dla preparatu Mekinist znalezionym na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje o zidentyfikowanym ryzyku wystąpienia:

- dysfunkcji skurczowej lewej komory,
- zdarzeń okulistycznych takich jak niedrożność żyły siatkówki lub oderwanie nabłonka barwnikowego siatkówki,
- zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc,
- niewydolności wątroby, podwyższenia ALAT lub AspAT,
- zdarzeń krwotocznych,
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- upośledzenia płodności u kobiet,
- toksyczności rozwojowej.

Ponadto podano informację, iż terapia preparatem Mekinist jest niebezpieczna dla kobiet w ciąży oraz karmiących. W przypadku terapii skojarzonej z dabrafenibem istnieje ryzyko zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył głębokich.

[Źródła: EMA Tafinlar, EMA Mekinist, EPAR Tafinlar, EPAR Mekinist]

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

- **Mekinist**

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Gdy trametytib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu.

#### *Badanie w kierunku mutacji BRAF V600*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametytibu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji BRAF V600.

#### *Trametytib w monoterapii w porównaniu z inhibitorami BRAF*

Stosowanie trametytibu w monoterapii nie było porównywane ze stosowaniem inhibitora BRAF w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie porównania różnych badań, dane dotyczące przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji wskazują na zbliżoną skuteczność trametytibu i inhibitorów BRAF; całkowity odsetek odpowiedzi był jednak mniejszy u pacjentów leczonych trametytibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF.

#### *Trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF*

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w tej populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

#### *Nowe nowotwory złośliwe*

Gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.



### *Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC)*

U pacjentów leczonych trametytibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). Przypadki cuSCC można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

### *Nowy czerniak pierwotny*

U pacjentów przyjmujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie nowego czerniaka pierwotnego. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

### *Nowotwory złośliwe o lokalizacji poza skórą*

Biorąc pod uwagę mechanizm działania dabrafenibu, może on zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych poza lokalizacją na skórze, gdy u pacjenta występują mutacje RAS. Gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametytibu z powodu nowotworów złośliwych z mutacją RAS, gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

### *Krwotok*

U pacjentów przyjmujących trametytib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z małą liczbą płytek krwi (< 75 000) nie zostało ustalone, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

### *Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory*

W trakcie leczenia trametytibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametytibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji New York Heart Association, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametytibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia.

U pacjentów otrzymujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów.

### *Gorączka*

W badaniach klinicznych z trametytibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki. Częstość występowania i nasilenie gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym. U pacjentów otrzymujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi modyfikacji dawkowania dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu (punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametytibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

### *Nadciśnienie tętnicze*

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametytibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia trametytibem, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.



### *Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc*

W badaniu fazy III u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametytibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W badaniach MEK115306 i MEK116513 odpowiednio u < 1% (2/209) i 1% (4/350) pacjentów leczonych trametytibem w skojarzeniu z dabrafenibem rozwinęło się zapalenie płuc lubILD.

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametytibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametytibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Jeśli trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

### *Zaburzenia widzenia*

W przebiegu leczenia, gdy trametytib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametytibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych trametytibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczęwki.

Stosowanie trametytibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania trametytibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebyłym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości.

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametytibem, zalecana jest pilna konsultacja okulisty. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametytibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametytibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametytibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

### *Wysypka*

W badaniach z trametytibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 24% pacjentów, gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

### *Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych*

U pacjentów przyjmujących trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie trametytibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie trametytibu lub leczenia skojarzonego trametytibem i dabrafenibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

### *Niewydolność nerek*

U pacjentów leczonych trametytibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

### *Zapalenie trzustki*

U pacjentów leczonych trametytibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

### *Zdarzenia dotyczące wątroby*

W badaniach klinicznych trametytibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano działania niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametytynu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametytynu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)*

Gdy trametytib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametytibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

### *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*

U pacjentów przyjmujących trametytib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Należy zachować ostrożność stosując trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

- **Tafinlar**

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametytibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL trametytynu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem trametytibem, patrz ChPL trametytynu.

#### *Badanie w kierunku mutacji BRAF V600*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego, nie należy stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego.

#### *Dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF*

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących dabrafenib z trametytibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza. Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

#### *Trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu*

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu.

#### *Nowe nowotwory złośliwe*

Gdy dabrafenib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

#### *Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)*

U pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii i w skojarzeniu z trametytibem opisywano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). W badaniach klinicznych III fazy MEK115306 i MEK116513 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami cuSCC występował odpowiednio u 10% (22/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii oraz u 18% (63/349) pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W łącznej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z czerniakiem i zaawansowanym NDRP cuSCC występował u 2% (19/1076) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC w badaniu MEK115306 wynosiła 223 dni (w zakresie od 56 do 510 dni) w grupie przyjmującej leczenie skojarzone oraz 60 dni (w zakresie od 9 do 653 dni) w grupie przyjmującej dabrafenib w monoterapii. W III fazie badania BR115532 (COMBI-AD) w adjuwantowym leczeniu czerniaka, rak kolczystokomórkowy skóry rozwinął

się u 1% (6/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem, w porównaniu do 1% (5/432) u pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC wyniosła 18 tygodni w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametytibem oraz 33 tygodnie w grupie placebo.

Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

Przypadki cuSCC należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie, a leczenie dabrafenibem, lub leczenie skojarzone dabrafenibu i trametytibu, należy kontynuować bez modyfikacji dawek. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali swojego lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

#### *Nowe pierwotne ognisko czerniaka*

U pacjentów przyjmujących dabrafenib obserwowano w badaniach klinicznych przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W badaniach klinicznych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia dabrafenibem w monoterapii. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

#### *Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra*

W badaniach in vitro wykazano paradoksalną aktywację szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami kinaz MAP, przekazujących sygnały do komórek BRAF typu dzikiego z mutacjami RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra po ekspozycji na dabrafenib u pacjentów z mutacjami RAS. W badaniach klinicznych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych związanych zRAS, zarówno po zastosowaniu innych inhibitorów BRAF (przewlekła białaczka mielomonocytoza i rak kolczystokomórkowy w regionie głowy lub szyi w lokalizacji innej niż skóra), jak i po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii (gruczolakorak trzustki, gruczolakorak przewodów żółciowych) i dabrafenibu w skojarzeniu z inhibitorem MEK, trametytibem (rak jelita grubego, rak trzustki).

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane, zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy. W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi i badanie parametrów biochemicznych krwi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametytibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie stwierdzonej nieprawidłowości należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

#### *Krwotok*

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem w badaniach III fazy z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami i w badaniu II fazy z NDRP występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametytibu.

#### *Zaburzenia widzenia*

W badaniach klinicznych opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego tęczówki i zapalenie tęczówki u pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii i w skojarzeniu z trametytibem. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opłamać za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce

zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania tramety nibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) mogą wystąpić podczas stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z tramety nibem. Należy zapoznać się z ChPL tramety nibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z tramety nibem po rozpoznaniu RVO lub RPED.

### **Gorączka**

W badaniach klinicznych z dabrafenibem podawanym w monoterapii oraz w skojarzeniu z tramety nibem zgłaszano występowanie gorączki. U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii obserwowano ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu ciężkie niezakażne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia dabrafenibem w monoterapii. Pacjenci z ciężkimi niezakażnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe.

Częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku leczenia skojarzonego. W badaniu klinicznym MEK115306 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami gorączkę opisywano u 57% (119/209) pacjentów (z czego u 7% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia), w porównaniu z 33% (69/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii (z czego u 2% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia). W badaniu klinicznym II fazy, BRF113928 z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP częstość występowania i nasilenie gorączki były nieznacznie zwiększone, gdy dabrafenib stosowano w skojarzeniu z tramety nibem (48%, z czego u 3% gorączka o 3. stopniu nasilenia) w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (39%, z czego u 2% gorączka o 3. stopniu nasilenia). W III fazie badania BRF115532 w adjuwantowym leczeniu czerniaka częstość występowania i nasilenie gorączki były większe u grupy otrzymującej leczenie skojarzone dabrafenibu z tramety nibem (67%; z czego u 6% gorączka o 3/4. stopniu nasilenia) w porównaniu z grupą placebo (15%; z czego u <1% gorączka o 3. stopniu nasilenia).

W przypadku pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody.

Leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (wytyczne dotyczące modyfikowania dawki, patrz Tabela 2). Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki przeciwgorączkowej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub paracetamolem. W przypadku gdy leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć stosowanie dabrafenibu od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania tramety nibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

### **Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory**

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem powodował zmniejszenie LVEF. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL tramety nibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z tramety nibem.

### **Niewydolność nerek**

Niewydolność nerek stwierdzono u < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii oraz u  $\leq 1\%$  pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z tramety nibem. Obserwowane przypadki były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia i wdrożeniu postępowania objawowego. Obserwowano ziarniniakowe zapalenie nerek. W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny i jeśli jest to klinicznie uzasadnione, może zaistnieć potrzeba przerwania stosowania dabrafenibu. Nie badano stosowania dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny  $> 1,5 \times \text{GGN}$ ), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

### **Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby**

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z tramety nibem obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem zaleca się



kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trametynibem. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

#### *Nadciśnienie tętnicze*

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

#### *Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc*

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu. Jeśli dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

#### *Wysypka*

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem obserwowano wysypkę u około 24% pacjentów. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

#### *Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych*

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

#### *Zapalenie trzustki*

U < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, w badaniach klinicznych z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami oraz u 4% pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w badaniu klinicznym z NDRP obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania dabrafenibu u pacjenta z czerniakiem z przerzutami i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania dabrafenibu w zmniejszonej dawce. W badaniu w leczeniu adjuwantowym, zapalenie trzustki stwierdzono u <1% (1/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, nie stwierdzono przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących placebo. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

#### *Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)*

Gdy dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

#### *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

- **Terapia skojarzona Tafinlar + Mekinist**

#### **Działania niepożądane**

Działania niepożądane zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ) w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513a, BRF113928 i BRF115532 (n=1076): zapalenie części nosogardzieli, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok, kaszel, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie, ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni, uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca zidentyfikował jeden przegląd systematyczny - **Li 2018** (9 punktów w skali AMSTAR), w którym porównano skuteczność różnych terapii wcześniej leczonego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. W tym celu wykorzystano metodę Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Do porównania pośrodkowo włączono jednoramienne badanie dotyczące skuteczności dabrafenibu i trametytibu. Wykazano przewagę skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nad terapią docetaksalem w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie (OR = 13,21; 95% CI: 5,47–33,02),
- stabilizacji choroby (OR = 3,34; 95% CI: 1,37–9,09),
- progresji choroby w ciągu sześciu miesięcy (HR = 0,28; 95% CI: 0,17–0,47),
- progresji choroby w ciągu dwunastu miesięcy (HR = 0,32; 95% CI: 0,16–0,59),
- zgonu w ciągu dwunastu miesięcy (HR = 0,39; 95% CI: 0,20–0,71),
- zgonu w ciągu dwudziestu czterech miesięcy (HR = 0,41; 95% CI: 0,11–1,4).

#### Podsumowanie efektywności klinicznej

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii opierają się na badaniu jednoramiennym z niewielką liczbą pacjentów, a porównanie z komparatorami ma charakter jakościowego zestawienia danych.

Dane odnośnie efektywności klinicznej ocenianej technologii pochodzą z badania BRF113928 (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01336634), które uwzględniło 3 niezależne ramiona: kohorta A – monoterapia dabrafenibem (N=84), kohorta B – terapia skojarzona dabrafenib+trametytib, u pacjentów w co najmniej II linii leczenia (N=57), kohorta C – terapia skojarzona dabrafenib+trametytib u pacjentów wcześniej nieleczonych – I linia leczenia (N=36).

#### • SKUTECZNOŚĆ

##### I linia leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 w pierwszej linii leczenia oceniano na podstawie jednego wieloośrodkowego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy (Planchard 2017b). W ramach I linii leczenia populacja włączona do analizy skuteczności wnioskowanej interwencji liczyła 36 pacjentów. Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). **Zgon** wystąpił u 47% pacjentów, mediana nie została osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę **przeżycia całkowitego (OS)** na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite odnotowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% (95% CI: 33-67%) chorych. **Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR)** osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) chorych, zarówno w opinii badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym w zakresie stabilizacji choroby, progresji choroby i braku możliwości oceny opinie obu podmiotów różniły się o 3-5 punktów procentowych. Mediana **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** wyniosła 10,9 miesiąca w ocenie badaczy (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca). Przyczyną powyższej rozbieżności był fakt, że niezależna komisja nie włączyła do analizy wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, u których, według oceny badaczy, doszło do progresji choroby. W ocenie badaczy 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 72% (95% CI: 53-84%), 43% (95% CI: 25-60%) oraz 17% (95% CI: 5-33%) pacjentów, natomiast w opinii niezależnej komisji 6 kolejno 68% (95% CI: 50-82%), 54% (95% CI: 35-70%) oraz 17% (95% CI: 4-38%) pacjentów. Mediana **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca). Powód rozbieżności wyników między badaczami a komisją był ten sam co w przypadku różnicy odnotowanej dla PFS.

Ze względu na heterogeniczność badań wnioskodawca nie przedstawił porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe (nieporównawcze zestawienie wyników) z wybranym komparatorem (schemat chemioterapii cisplatyna+pemetreksed). Dane na temat komparatora pochodzą z publikacji Barlesi 2016 – prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla schematu chemioterapii z pemetreksedem. Z uwagi na



powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w pierwszej linii (z udziałem schematu z pemetrekselem na poziomie 35%), jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora. Wyniki tego zestawienia mają ograniczoną wiarygodność i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Zestawienie wyników wskazało na wyższy odsetek **ORR**, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Mediana **PFS** dla ocenianej interwencji wyniosła 10,9 miesiąca według oceny badacza oraz 14,6 miesiąca według oceny niezależnej komisji, podczas gdy dla komparatora parametr ten wyniósł 7,5 miesiąca w populacji ogólnej NDRP z mutacją BRAF oraz 5,6 miesiąca dla pacjentów wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby. Zestawienie wskazuje na wyższy w grupie interwencji wnioskowanej odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS, odpowiednio 68-72% i 43-54% w porównaniu do terapii komparatorem (odpowiednio 46,5% i 26,2% w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby).

### ≥II linia leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 w co najmniej drugiej linii leczenia oceniano na podstawie jednego wieloośrodkowego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy (Planchard 2016a). Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane wyniki z dłuższego okresu obserwacji na podstawie raportu EMA (EMA 2017) oraz abstraktu konferencyjnego (Planchard 2017a). W ramach co najmniej II linii leczenia populacja włączona do analizy skuteczności wnioskowanej interwencji liczyła 57 pacjentów (więcej niż jedną wcześniejszą terapię systemową przeszło 19 osób (33%), a pozostała część populacji (38 osób, 67%) przeszła jedną wcześniejszą linię leczenia). Mediana czasu obserwacji pacjentów w badaniu Planchard 2016a wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). **Zgon** nastąpił u 40% (23/57), w związku z tym mediana dla **całkowitego przeżycia** nie była osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu wciąż żyło 47 z 57 pacjentów (82%). Do momentu zakończenia raportowania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 58% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Minimum rok przeżyło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie przeżycie odnotowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%) [Planchard 2017a, EMA 2017]. **Ogólną odpowiedź na terapię (ORR)** osiągnęło 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) pacjentów, zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym między podmiotami oceniającymi raportowano nieznaczące różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (o 3,5 pkt %), częściowej odpowiedzi na leczenie (o 3,6 pkt %), stabilizacji choroby (o 8,8 pkt %), progresji choroby (o 1,7 pkt %), nieokreślonej odpowiedzi na leczenie (o 5,3 pkt %) i braku możliwości oceny (o 1,7 pkt %). Wartość zaktualizowanej mediany czasu obserwacji [Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której ORR w ocenie badacza osiągnął poziom 66,7% (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów), a w ocenie niezależnej komisji - 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów). Mediana **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** w ocenie badacza wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca). Zaktualizowana mediana czasu obserwacji [Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana PFS w opinii badacza była równa 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), zaś dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%). Mediana **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** w badaniu Planchard 2016a wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca) w ocenie badacza oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Zaktualizowana mediana czasu obserwacji Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie badacza osiągnęła 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto).

Ze względu na heterogeniczność badań wnioskodawca nie przedstawił porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe (nieporównawcze zestawienie wyników) z wybranym komparatorem (**monoterapia docetakselem oraz BSC**). Dane na temat komparatora pochodzą z publikacji Barlesi 2016 (BSC) - prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, oraz opracowania wtórnego Li 2018 (monoterapia docetakselem). Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla najlepszej terapii podtrzymującej. Z uwagi na powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w co najmniej drugiej linii (z udziałem najlepszej terapii podtrzymującej na poziomie 57%) jako wyniki dotyczące skuteczności BSC. Wyniki tego zestawienia mają ograniczoną wiarygodność i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Mediana **OS** dla interwencji wnioskowanej wyniosła 18,2 miesiąca (ocena badacza, dane niedojrzałe), natomiast dla BSC w zaawansowanym stadium choroby i monoterapii docetakselem odpowiednio 9,0 i 9,3 miesiąca. W porównaniu z BSC, odsetki przeżyć całkowitych 6-miesięcznych i rocznych dla interwencji wnioskowanej są odpowiednio 20 i 27 punktów procentowych większe. Zestawienie wskazało na wyższy odsetek **ORR** dla ocenianej interwencji (ok 67% - ocena badacza; ok 63% ocena niezależnej komisji) w porównaniu do

BSC (5% dla grupy pacjentów w zaawansowanym stadium choroby) lub monoterapii docetaksemem (12%). Mediana PFS dla ocenianej interwencji wyniosła 8,6 miesiąca (ocena niezależnej komisji) i 10,2 miesiąca (ocena badacza), w porównaniu z BSC - 2,6 miesiąca i monoterapią docetaksemem w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną - 4,2 miesiąca. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS dla terapii skojarzonej wyniósł odpowiednio 65% i 43%, podczas gdy dla BSC odpowiednio 36% i 14% (grupa pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016).

### • BEZPIECZEŃSTWO

Bezpieczeństwo terapii wnioskowanej oceniano na podstawie nierandomizowanego badania klinicznego II fazy - badanie BRF113928, (publikacje: Planchard 2017b i Planchard 2016a, pierwsza odnosi się do kohorty C - I linia leczenia, a druga do kohorty B - II+ linia leczenia).

#### I linia leczenia

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametytib wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchard 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017). Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty. W badaniu Planchard 2017b zdarzenia niepożądane były przyczyną wykluczenia z badania 8 pacjentów (22%). Dwudziestu siedmiu pacjentów (75%) wymagało redukcji dawki, a 14 pacjentów (39%) opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leczenia. W badaniu Planchard 2017b zmarł 1 (3%) pacjent (niewydolność oddechowa) na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją.

#### ≥II linia leczenia

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia to gorączka (46%), nudności (40%), wymioty (35%), biegunka (33%), astenia (32%) oraz spadek apetytu (30%). Najczęściej występujące (co najmniej 5% pacjentów) zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia to neutropenia (9%), hiponatremia (7%), anemia (5%). Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to gorączka (16%), anemia (5%), stan splątania (4%), spadek apetytu (4%), krwioplucie (4%), hiperkalcemia (4%), nudności (4%), rak płaskonabłonkowy skóry (4%). Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wykluczenia siedmiu pacjentów (12%). Opóźnienie przyjęcia kolejnych dawek było konieczne u 35 (61%), a redukcja dawki była niezbędna u 20 pacjentów (35%). Ponad 80% zaplanowanej dawki dabrafenibu zostało przyjęte przez 33 pacjentów (58%), a ponad 80% zaplanowanej dawki trametytibu - 43 pacjentom (75%). W badaniu Planchard 2016a zmarło odpowiednio 4 (7%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. Ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi, prowadzącymi do zgonu była niewydolność oddechowa oraz gwałtowna progresja nowotworu, krwotok śródtrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy.

#### Metaanaliza proporcji (wyniki łączone z obu linii leczenia)

Metaanaliza proporcji z dwóch ramion badania BRF113928 dla częstości zdarzeń niepożądanych wykazała, że (1) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiło u 98,3% pacjentów, (2) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiło u 58,6%, (3) co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane. Najczęściej występujące (> 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w połączonych populacjach to: gorączka (54%), nudności (46%), wymioty (35%) oraz biegunka (35%). Najczęściej powodującym zgonem zdarzeniem niepożdanym była niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%), a dwóch z nich zmarło w wyniku wystąpienia zdarzenia 5. stopnia nasilenia. Zarówno w badaniu Planchard 2016a jak i Planchard 2017b, nie stwierdzono by ww. zdarzenia prowadzące do zgonu były związane z ocenianą interwencją. Opóźnienie kolejnej dawki było niezbędne u 50,8%, a redukcja dawki u 54,9% pacjentów. Udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych musiało przerwać 16,5% pacjentów. Zgon nastąpił u 6,1% pacjentów stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem.

Nie odnaleziono publikacji opisujących bezpieczeństwo stosowania schematu chemioterapii z pemetreksedem, docetakselu lub najlepszej terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). Efektywność kosztową terapii skojarzonej porównano z efektywnością kosztową terapii docetakselem oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w I linii leczenia, w ramach której porównywano wnioskowaną technologię z chemioterapią złożoną z pemetreksedu i cisplatyny.

##### Populacja

Wyniki analizy przedstawiono niezależnie dla pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (co najmniej II linia leczenia) oraz dla pacjentów wcześniej nie leczonych (I Linia).

##### Komentarz Agencji:

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z rakiem gruczołowym, NDRP z przewagą raka gruczołowego lub bez ustalonego podtypu lub z rakiem wielkokomórkowym. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu BRF113928 (NCT01336634), na podstawie wyników którego bazowano, ponad 95% pacjentów miało raka gruczołowego.

##### Interwencja

Terapia skojarzona dabrafenibem (300 mg na dobę) i trametytibem (2 mg na dobę).

##### Komparator

I linia leczenia – chemioterapia pemetreksed + cisplatyna.

II i kolejne linie leczenia – docetaksel lub BSC.

##### Technika analityczna

I linia leczenia – analiza minimalizacji kosztów (CMA).

II i kolejne linie leczenia – analiza kosztów-użyteczności (CUA).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego NFZ oraz wspólna (NFZ+pacjent), w której uwzględniono koszty ponoszone przez pacjentów w ramach BSC oraz koszty związane z premedykacją leków w ramach terapii docetakselem. Wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.

##### Horyzont czasowy

I linia leczenia (CMA) – 1 rok.

II i kolejne linie leczenia (CUA) – dożywotni (10 lat).

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty monitorowania, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

## Model

### I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Pemetreksed z cisplatyną są podawane w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia (dawki odpowiednio: 500 i 75 mg/m<sup>2</sup> p.c.). Analizę przeprowadzono w rocznym (12 miesięcy) horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że oba leki są podawane w ramach hospitalizacji jednego dnia. Przyjęto, że skoro zakładany jest brak różnic w skuteczności obu terapii, to w analizie czas leczenia aktywnego będzie równy. Na podstawie median czasu trwania leczenia w badaniach terapii skojarzonej (9 miesięcy w ramieniu pacjentów w I linii leczenia, Planchard 2017b) oraz pemetreksedu (2,76 miesiąca, Hanna 2004) przyjęto średni czas aktywnego leczenia równy [ ] miesiąca, po tym okresie uwzględniono koszty BSC.

### II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

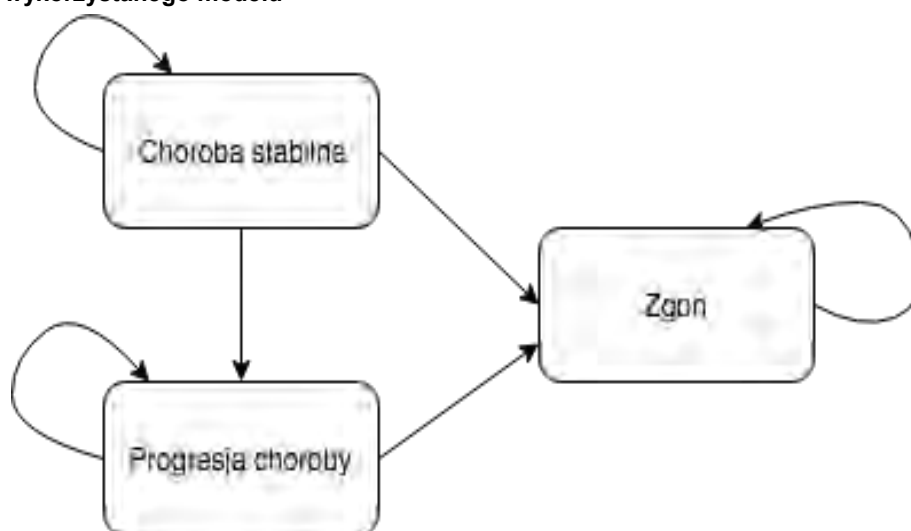
Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę. Na potrzeby niniejszego opracowania został on dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych.

W analizie wykorzystano model opierający się na obliczeniach pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under curve*, AUC). W modelu wyróżniono następujące 3 stany zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji,
- zgon.

Poniżej przedstawiono strukturę wykorzystanego modelu.

**Ryc. 9. Struktura wykorzystanego modelu**



Pacjenci wchodzą do modelu po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia i pozostają w stanie choroby stabilnej. Mogą w tym stanie doświadczyć zgonu lub progresji choroby. Odsetek chorych z progresją jest w każdym cyklu obliczany jako różnica pacjentów, którzy zmarli i tych, którzy pozostawali w stanie choroby stabilnej. Nie ma możliwości powrotu ze stanu progresji do stanu choroby stabilnej. Model działa z zastosowaniem miesięcznego cyklu, co dobrze odpowiada częstotliwości diagnostyki zaawansowania choroby. Zgon jest stanem absorbującym.

Pacjenci otrzymują leczenie aktywne wyłącznie w stanie choroby stabilnej do czasu zakończenia leczenia. W tym stanie są im naliczane koszty związane z terapią i monitorowaniem oraz koszty związane z występowaniem działań niepożądanych. Pacjenci w stanie progresji mają naliczane koszty w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). Każdemu pacjentowi jest też jednorazowo naliczany koszt opieki terminalnej.



## Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości, jednak tylko w przypadku CUA (co najmniej II linia leczenia). W przypadku analizy dotyczącej I linii leczenia nie przeprowadzono żadnej analizy wrażliwości.

### II i kolejne linie leczenia (CUA)

Scenariusze testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono szczegółowo w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych (krzywe PFS, OS), parametru RDI, kosztów (przed, po progresji, koszt opieki terminalnej) i użyteczności stanów zdrowia. W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji.

## Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badania randomizowanego, kontrolowanego porównującego bezpośrednio skuteczność terapii skojarzonej i uwzględnianych w modelu komparatorów. Jest to wynik przede wszystkim bardzo niskiej częstości występowania mutacji BRAF V600 wśród pacjentów z NDRP (mutacja BRAF do-tyczy około 2% chorych z NDRP). Dla tak małej populacji pacjentów znacznie trudniej jest przeprowadzić badanie z grupą kontrolną. Pomimo to jednak, dostępne badanie Planchard 2016 (przyp. analityka – badanie jednoramienne) zostało ocenione w skali NICE na 7/8 punktów.

Innym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych dla komparatorów w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją BRAF V600, co podobnie jak w przypadku terapii skojarzonej ma związek z małą liczebnością tej populacji. Wobec powyższego wykorzystano dane o PFS i OS z badań klinicznych komparatorów przeprowadzonych wśród chorych z zaawansowanym NDRP leczonych odpowiednio docetakselom oraz placebo (BSC).

Istotnym ograniczeniem analizy jest również charakterystyka najlepszej terapii podtrzymującej. Z uwagi na ograniczenia czasowe, wynikające z przyspieszonej ścieżki składania wniosku w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej, nie udało się przeprowadzić dedykowanego badania ankietowego kosztów wśród ekspertów klinicznych, aby móc precyzyjnie i zgodnie z polską praktyką kliniczną oszacować koszty związane z zastosowaniem BSC. Wobec braku danych ankietowych zdecydowano się przywołać oszacowania kosztów BSC z innej analizy ekonomicznej przeprowadzonej w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP.

Inne ograniczenie analizy stanowi konieczność oszacowania kosztów diagnostyki w nowym programie lekowym. Niepewność tego oszacowania uwzględniono w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszacowanie kosztu diagnostyki PL nie zmienia w istotny sposób końcowych wyników ICUR.

W badaniu BRF113928 nie badano jakości życia w związku z czym nie było możliwe zastosowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu spójnych z danymi z badania dotyczącego skuteczności klinicznej terapii skojarzonej, co może stanowić jedno z ograniczeń analizy. W odnalezionym przeglądzie systematycznym użyteczności (opublikowany w 2018 r.) również nie zidentyfikowano badania bezpośrednio dotyczącego pomiaru jakości życia w populacji z NDRP z mutacją BRAF V600. Wobec braku takich danych zdecydowano o zastosowaniu zestawu użyteczności dotyczącego populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po pierwszej linii leczenia oraz uwzględniono zmianę użyteczności u pacjentów aktywnie leczonych (...).

Badanie BRF113928 (N=57) jest badaniem niekontrolowanym, na co z pewnością ma wpływ mała liczebność populacji docelowej (mutacja BRAF V600 dotyczy około 2% pacjentów z NDRP [Barlesi 2016]). W związku z powyższym w modelu konieczne było zastosowanie parametrów klinicznych pochodzących z różnych badań pierwotnych dotyczących terapii skojarzonej i komparatorów. Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych dla komparatorów, które dotyczyłyby bezpośrednio pacjentów z NDRP i z mutacją BRAF V600, dlatego konieczne było uwzględnienie publikacji dotyczących szerszej populacji chorych. Dla docetakselu wyniki PFS i OS uzyskano z badania Hanna 2004, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pemetreksedu i docetakselu w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszej linii leczenia chemioterapią (N=288). Z kolei dla BSC uzyskano dane z badania Shepherd 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu z placebo (wykorzystano dane z ramienia placebo) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy byli wcześniej leczeni w jednej lub dwóch liniach leczenia (N=243). Należy przy tym zaznaczyć, że obecnie diagnostyka pod kątem mutacji w ramach raka płuca nie jest rozpowszechniona, a co za tym idzie pacjenci, nawet jeśli faktycznie tę mutację mają, są leczeni tak jak każdy inny pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wybór badań dla komparatorów wydaje się być zatem w tej sytuacji zasadny”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

**Tabela 28. Zestawienie kluczowych złożeń – I linia leczenia (CMA)**

Parametr	Wartość
Średni czas aktywnego leczenia (po tym okresie naliczane są koszty BSC)	■ miesiąca*
Koszt podania schematu pemetreksed+cisplatyna - hospitalizacja	378,56 PLN
Dawkowanie pemetreksedu	500 mg/m <sup>2</sup> p.c. W pierwszym dniu 21-dniowego cyklu
Dawkowanie cisplatyny	75 mg/m <sup>2</sup> p.c. W pierwszym dniu 21-dniowego cyklu

\* - średnia z median czasu trwania terapii skojarzonej (9 miesięcy) i pemetreksedem (2,76 miesiąca), po tym okresie pacjenci stosują BSC (do końca horyzontu czasowego – 12 miesięcy)

#### II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

**Tabela 29. Charakterystyka populacji – co najmniej II linia leczenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek (lata)	64	Planchard 2016
Średnia masa (kg)	70	NICE Niwolumab
Średnia wartość BSA (m <sup>2</sup> )	1,79	Sacco 2010

#### **Komentarz Agencji:**

Średni wiek uwzględniony w AE wnioskodawcy nie jest zgodny z danymi udostępnionymi przez NFZ (pismo znak: DGL.4450.128.2019, z dnia 21.05.2019 r.). Według danych NFZ średni wiek dorosłych pacjentów z NDRP w Polsce wynosi 58,6 lat. Obliczenia Agencji dotyczące średniego wieku pacjentów nie noworozpoznanych sugerują średni wiek tej kohorty wynoszący 51,4 lat. Wartości te są znacznie niższe od wartości uwzględnionych w AE wnioskodawcy. Średni wiek pacjentów noworozpoznanych wynosi, według danych NFZ, 67,5 lat. Dane NFZ pod tym względem wydają się niespójne – wyższy średni wiek pacjentów noworozpoznanych niż średni wiek wszystkich pacjentów z NDRP.

Modyfikacja wieku startowego pacjentów uwzględnionych w modelu nie zmienia wyniku analizy, co sugeruje, że parametr ten nie wpływa na wyniki analizy. Parametr dotyczący wieku, zgodnie z modelem dostarczonego przez wnioskodawcę, wpływa jedynie na koszty pośrednie, nie jest natomiast powiązany z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi (brak wpływu na przeżycie czy użyteczność) co ogranicza wiarygodność uzyskanych na podstawie dostarczonego modelu wyników.

**Tabela 30. Zestawienie kluczowych złożeń modelu – II i kolejne linie leczenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty		
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 28 kapsułek twardych (z RSS/bez RSS)	■ 4 322,45 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 120 kapsułek twardych (z RSS/bez RSS)	■ 18 524,79 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 28 kapsułek twardych (z RSS/bez RSS)	■ / 6 483,68 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 120 kapsułek twardych (z RSS/bez RSS)	■ 27 787,18 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę



Cena zbytu netto opakowania trametytynu 0,5 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	5 775,00 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania trametytynu 2 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	23 100,00 PLN	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Dawka dzienna dabrafenibu	300 mg	WHO DDD
Dawka dzienna trametytynu	2 mg	WHO DDD
RDI dabrafenibu		BRF113928, dana zamieszczona w modelu
RDI trametytynu		BRF113928, dana zamieszczona w modelu
Mediana czasu trwania leczenia terapią skojarzoną dabrafenib + trametytib		Novartis 2015
Mediana PFS dla terapii skojarzonej w badaniu BRF113928		Novartis 2015
Cena za mg docetakselu (DGL)*	0,81 PLN*	Komunikaty DGL (styczeń 2019 r.)
Dawkowanie docetakselu	75 mg/m <sup>2</sup> p.c. 1 x 3 tygodnie	ChPL Docetaksel
RDI docetakselu	94,4%	Hanna 2004
Mediana czasu trwania leczenia docetakselem	2,76 miesięcy	Hanna 2004
Koszt podania docetakselu – hospitalizacja	378,56 PLN	Załącznik 1e 56/2018/DGL
Koszt za mg dexametazonu (p. NFZ/p. wspólna)	0,587495 PLN / 1,106819 PLN	Komunikaty DGL (styczeń 2019 r.), Obwieszczenie MZ
Dawkowanie dexametazonu**	16 mg 3 dni poprzedzające leczenie docetakselem	ChPL Docetaksel
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	108,16 PLN	Załącznik 1k 75/2018/DGL
Liczba porad ambulatoryjnych w PL w ciągu roku		Projekt PL
Roczny koszt diagnostyki w PL (w tym koszt na obecność mutacji BRAF V600)		Założenie, Zarządzenia 22/2018/DSOZ i 127/2017/DSOZ
Koszt monitorowania w ramach leczenia docetakselem		Załącznik 1j 56/2018/DGL
Liczba wizyt oceny skuteczności chemioterapii w ciągu roku	4	Projekt PL
Koszt miesięczny BSC (perspektywa NFZ / wspólna)	3 692,12 PLN / 3 751,70 PLN	Zlec. 107/2016
Koszt opieki terminalnej	3 998,60 PLN	Sprawozdanie Hospicjum 2016, Załącznik 1 74/2018/DSOZ, Informator o umowach

\* - średni koszt refundacji 1 mg docetakselu na podstawie danych sprzedażowych (DGL) za styczeń 2019 r (najbardziej aktualne dostępne dane na dzień przekazywania niniejszej AWA) wynosi 0,53 PLN. Przyjęcie tej wartości zamiast wartości uwzględnionej przez wnioskodawcę (0,81 PLN) skutkuje nie ma wpływu na wyniki analizy – wzrost wartości ICUR o ok. 0,1%.

\*\* - W ramach terapii docetakselem pacjentom jest także podawany dexametazon jako premedykacja. Dexametazon stosuje się przez 3 dni poprzedzające podanie docetakselu w dawce 16 mg na dobę.

#### **Komentarz Agencji:**

Przyjęte przez wnioskodawcę koszty podania docetakselu wydają się zawyżone – autorzy AE wnioskodawcy przyjęli założenie, że docetaksel podawany jest w warunkach szpitalnych, natomiast zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) zaledwie 10% pacjentów przyjmuje docetaksel w ramach hospitalizacji, a pozostałe 90% w ramach ambulatorium. Przyjęcie alternatywnych wartości tego parametru, nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy (wzrost ICUR o ok. 0,5%). Przyjęcie kosztów

podania docetakselu na poziomie 0 PLN wpływa na wzrost ICUR poniżej 1%, zatem można uznać, że powyższa niespójność nie wpływa na wiarygodność wnioskowania (pomijalny wpływ na wyniki analizy).

**Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowia**

Użyteczności stanów zdrowia		
Przed progresją	0,740	Chouaid 2013
Przed progresją z odpowiedzią na leczenie	0,763	Chouaid 2013 oraz Nafees 2008
Po progresji	0,590	Chouaid 2013

W związku z uwzględnieniem różnych odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie poszczególnymi interwencjami użyteczności stanu „Choroba stabilna” różnią się pomiędzy terapią skojarzoną, docetaksel i BSC. Użyteczność w stanie „Progresja” jest taka sama dla wszystkich uwzględnionych leków (0,590). Uwzględnione wartości użyteczności stanu „choroba stabilna” przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 32. Użyteczności stanu „Choroba stabilna” uwzględnione w modelu**

Interwencja	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Stopień kontroli choroby (DCR)	ORR/DCR	Użyteczność uwzględniająca odsetek odpowiedzi	Źródło dla ORR i DCR
Dabrafenib+trametytib					Novartis data on file, badanie BRF113928
Docetaksel	8,8%	55,2%	0,159	0,744	Hanna 2004
BSC	0,9%	27,5%	0,034	0,741	Shepherd 2005

**Komentarz Agencji:**

Różnicowanie użyteczności stanu „Choroba stabilna” ze względu na odsetek odpowiedzi na leczenie nie wpływa na wyniki analizy – brak uwzględnienia tego założenia ma pomijalny wpływ na wyniki analizy (zmiana ICUR na poziomie od -0,03% do +0,2%).

**Tabela 33. Parametry związane z działaniami niepożądanymi**

Działanie niepożądane, 3. i 4. stopień, ≥5%	Dabrafenib + trametytib	Docetaksel	BSC	Koszt
Anemia				2 137,80 PLN
Zmniejszona liczba białych krwinek				
Neutropenia				
Duszność				1 974,39 PLN
Hiponatremia				1 619,55 PLN

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej, I linia leczenia, perspektywa NFZ, wynik z RSS / bez RSS

Rodzaj terapii	Koszt leków [PLN]	Koszty podania [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	Koszty całkowite [PLN]
dabrafenib + trametytib	321 690,72	0,00	1 460,80	323 151,52
Pemetreksed + cisplatyna	29 112,95	3 224,52	2 303,23	34 640,70
Wyniki inkrementalne				
<b>dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna</b>	<b>292 577,77</b>	<b>-3 224,52</b>	<b>-842,43</b>	<b>288 510,82</b>

Na podstawie zestawienia kosztów można stwierdzić, że stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami. Wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowany przez wnioskodawcę wynosi 288 511 PLN bez RSS i [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są identyczne.

II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej, co najmniej II linia leczenia, perspektywa NFZ, wynik z RSS / bez RSS

Parametr	dabrafenib + trametytib	docetaksel	BSC	vs. docetaksel	vs. BSC
Koszt leków [PLN]	636 461,00	3 143,76 PLN	0,00 PLN	633 317,23	636 461,00
Koszt monitorowania terapii przed progresją [PLN]	3 399,32	395,73 PLN	9 941,69 PLN	3 003,58	-6 542,37
Koszt monitorowania terapii po progresji [PLN]	42 677,17	15 302,19 PLN	19 874,19 PLN	27 374,99	22 802,98
Koszt działań niepożądanych [PLN]	538,32	789,84 PLN	0,00 PLN	-251,52	538,32
Koszt opieki terminalnej [PLN]	3 544,39	3 852,01 PLN	3 857,80 PLN	-307,62	-313,40
Koszty całkowite [PLN]	686 620,20	23 483,53	33 673,68	663 136,67	652 946,52
Lata życia	2,17	0,72	0,68	1,45	1,49
QALY	1,47	0,48	0,44	0,99	1,04
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	-	-	-	<b>667 085,65</b>	<b>629 803,04</b>

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce docetakselu wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowany na [redacted] i 667 086 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce BSC wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowany na [redacted] i 629 803 PLN/QALY bez RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame.

Wnioskowana terapia nie jest kosztowo użyteczna ani w porównaniu do docetakselu jak i BSC.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach (obie wnioskowane linie leczenia) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania wykazującego wyższość ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem.

Przedstawione poniżej szacunki autorów AE wnioskodawcy nie mogą być uznane za poprawne (szczegóły patrz niżej Komentarz Agencji).

### I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Według szacunków wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem był równy kosztowi stosowania chemioterapii pemetreksed+cisplatyna, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted].

### II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

Ceny maksymalne (zrównujące koszty stosowania). Ceny te oszacowano na podstawie zestawienia kosztów porównywalnych terapii, przy założeniu takiego samego okresu stosowania uwzględnionych interwencji ([redacted] miesiąca, po tym okresie w obu ramionach naliczono koszty BSC):

Według szacunków wnioskodawcy w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted].

Według szacunków wnioskodawcy w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted].

Ceny progowe (aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN):

Według szacunków wnioskodawcy w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted].

Według szacunków wnioskodawcy w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted].

### **Komentarz Agencji:**

Oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę nie można uznać za poprawne. [redacted]

[redacted]. Przedstawione wyniki analizy progowej nie są poprawne. Wnioskodawca pomimo wezwania do wyjaśnień w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych nie zmodyfikował metody szacowania cen progowych.

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia w celu przedstawienia cen progowych. W ramach tych obliczeń uwzględniono założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, dodatkowo przyjęto założenie, że udział dabrafenibu i trametytibu w kosztach terapii skojarzonej będzie taki sam w analizie progowej jak w analizie podstawowej (dabrafenib ok. [redacted] kosztów, trametytib ok. [redacted] kosztów).

### I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Według szacunków Agencji, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem był równy kosztowi stosowania chemioterapii pemetreksed+cisplatyna, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted]. Poniżej przedstawiono ceny maksymalne za poszczególne opakowania leków:

Poniżej przedstawiono ceny progowe za poszczególne opakowania leków:

[redacted] Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 – [redacted]

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 – [REDACTED]

#### II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+tramety nib vs docetaksel lub BSC

Ceny maksymalne (zrównujące koszty stosowania). Ceny te oszacowano na podstawie zestawienia kosztów porównywalnych terapii, przy założeniu takiego samego okresu stosowania uwzględnionych interwencji ([REDACTED] miesiąca, po tym okresie w obu ramionach naliczono koszty BSC):

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z docetaksel, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg tramety nibu została oszacowana na [REDACTED]. Poniżej przedstawiono ceny maksymalne za poszczególne opakowania leków:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 – [REDACTED]

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg tramety nibu została oszacowana na [REDACTED]. Poniżej przedstawiono ceny maksymalne za poszczególne opakowania leków:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 – [REDACTED]
- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 – [REDACTED]
- Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 – [REDACTED]

Ceny progowe (aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN):

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z docetaksel, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg tramety nibu została oszacowana na [REDACTED]. Poniżej przedstawiono ceny progowe za poszczególne opakowania leków:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 – [REDACTED]

Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 –	
Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 –	
Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 –	
Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 –	
Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 –	

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [redacted], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [redacted]. Poniżej przedstawiono ceny progowe za poszczególne opakowania leków:

Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584 –	
Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591 –	
Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607 –	
Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645 –	
Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813 –	
Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851 –	



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametytib vs pemetreksed+cisplatyna

Nie przedstawiono analizy wrażliwości.

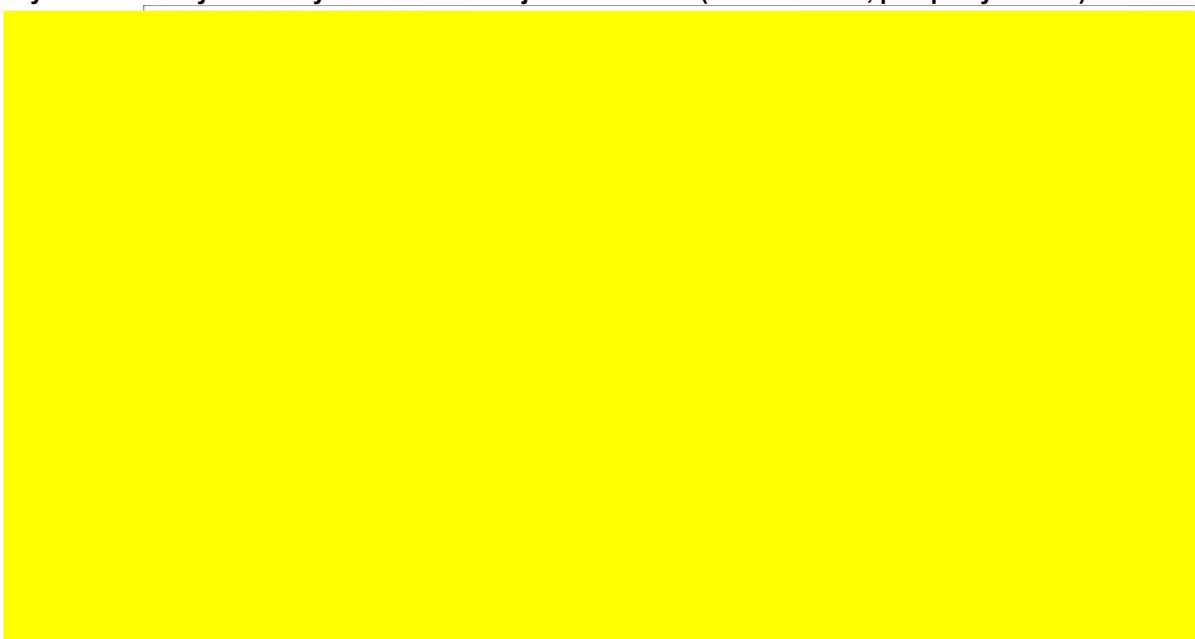
II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

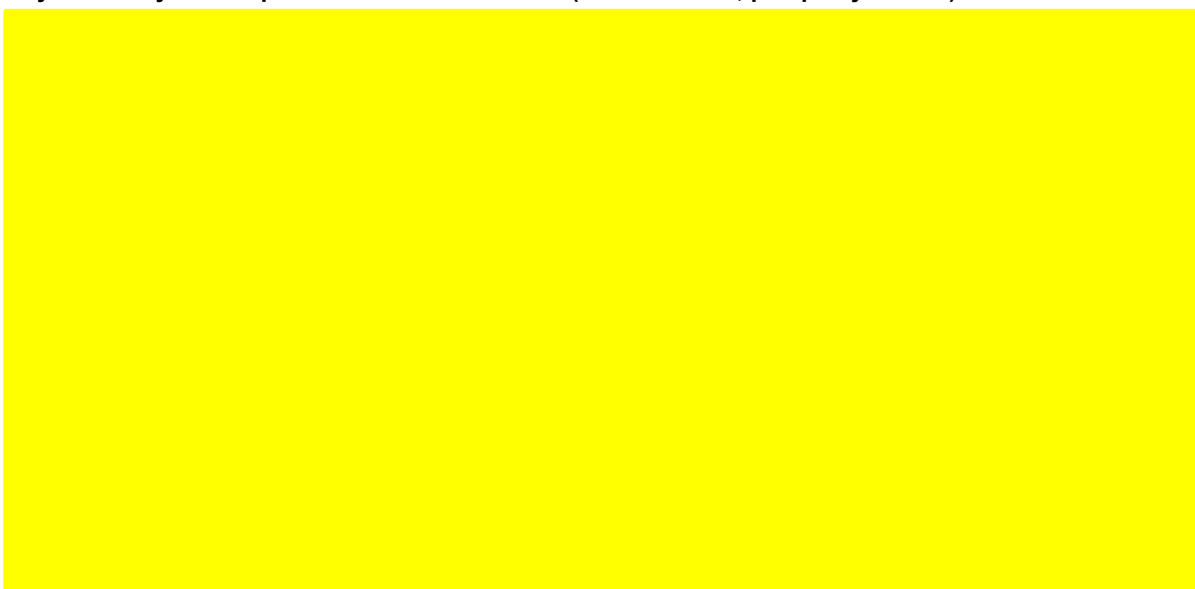
Dabrafenib+trametytib vs docetaksel

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem docetakselu wynosi **0% z RSS oraz 0% bez RSS.**

Ryc. 10. Płaszczyzna efektywności kosztowej vs docetaksel (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



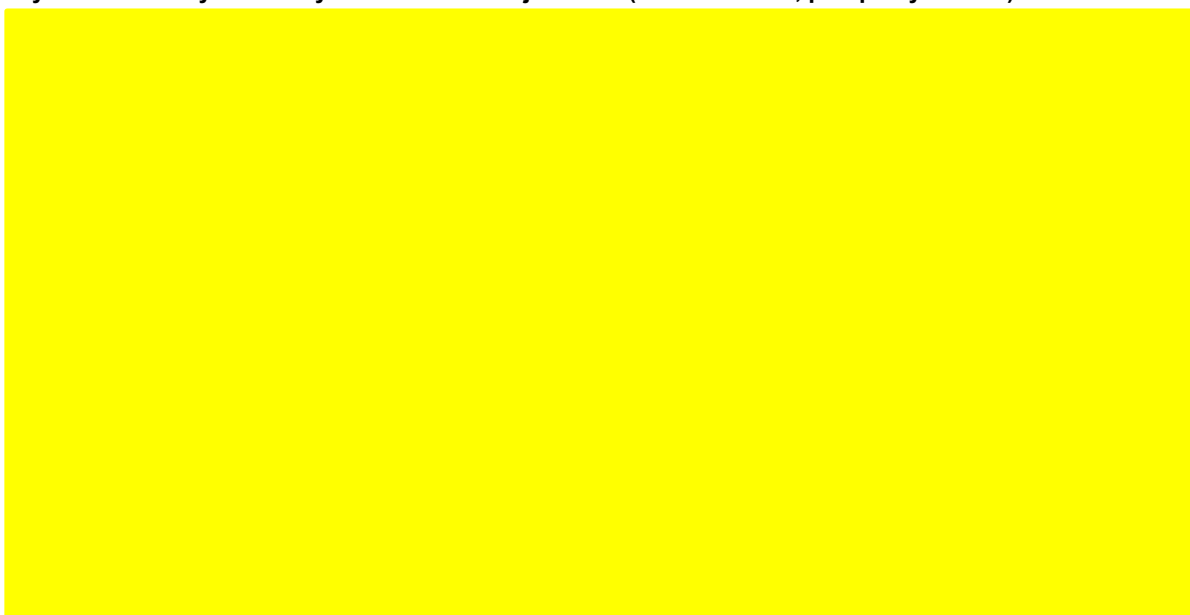
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności vs docetaksel (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



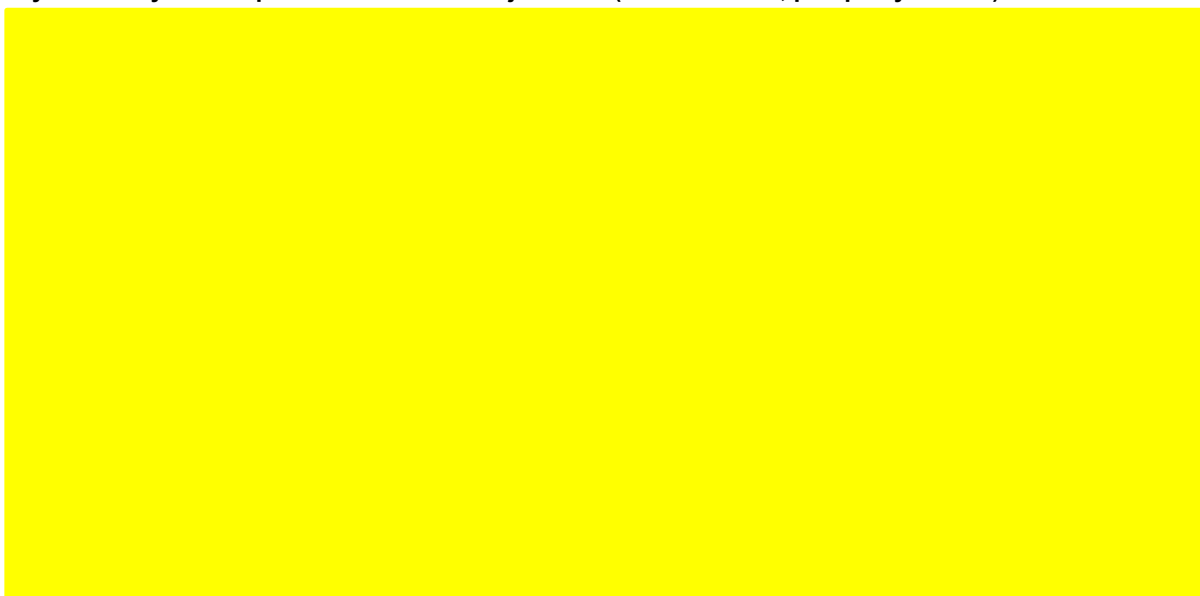
## Dabrafenib+trametytib vs BSC

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem BSC wynosi **0%** z RSS oraz **0% bez RSS**.

Ryc. 12. Płaszczyzna efektywności kosztowej vs BSC (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



Ryc. 13. Krzywa akceptowalności kosztowej vs BSC (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



### Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 36. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

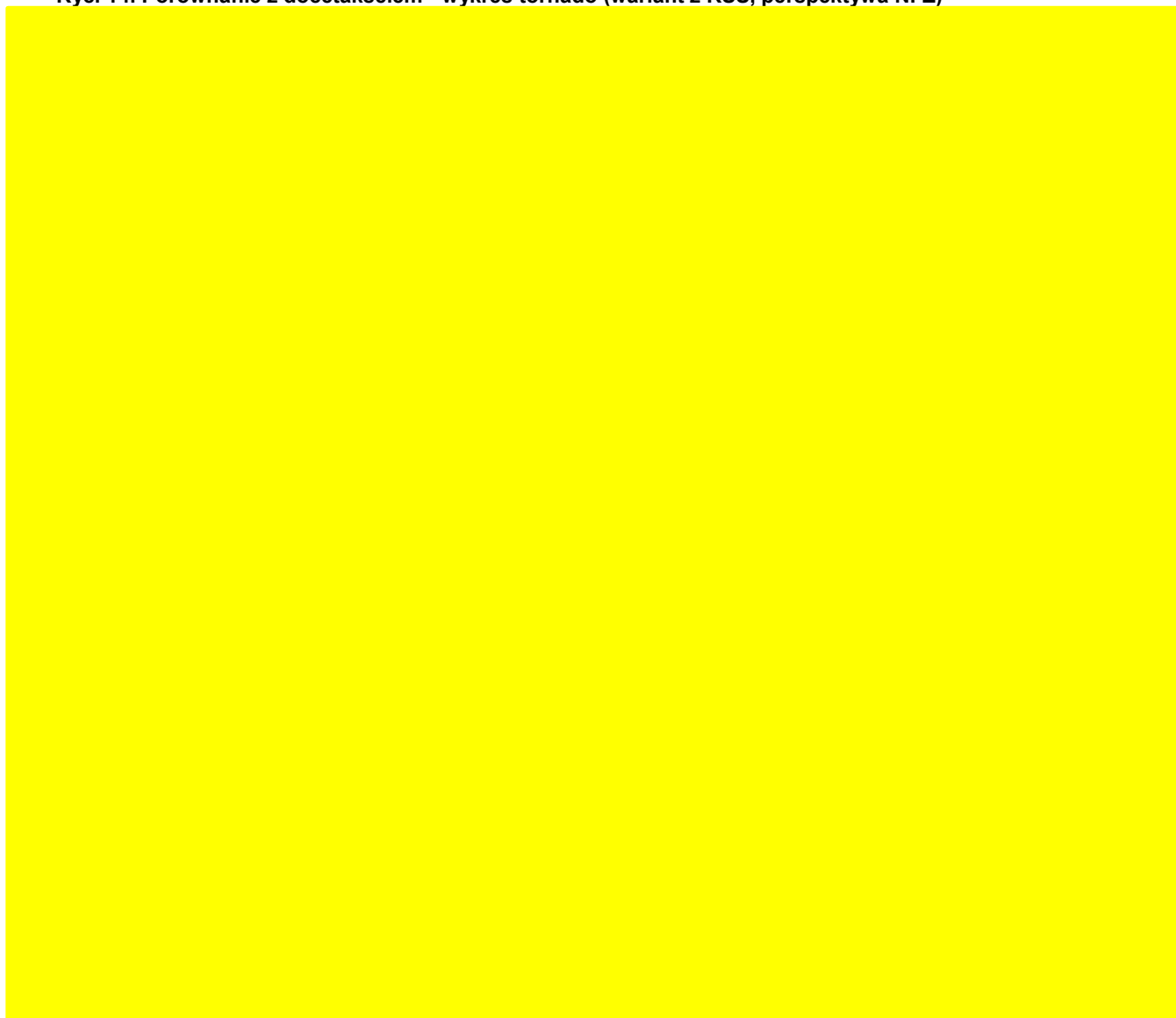
Numer	Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1	Zerowe stopy dyskontowe	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.

Numer	Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
2	Skrócenie horyzontu do 5 lat	10 lat	5 lat	Weryfikacja wpływu długości przyjętego horyzontu czasowego
3	Wydłużenie horyzontu do 20 lat	10 lat	20 lat	
4	Krzywa PFS i OS dla terapii skojarzonej z danymi z badania	Rozkład wykładniczy dla PFS i OS	Rozkład wykładniczy dla PFS i OS z uwzględnieniem przebiegu krzywej bezpośrednio z badania klinicznego	Przetestowanie wariantu najlepiej dopasowanych rozkładów, ale z uwzględnieniem danych z badania.
5	Czas trwania leczenia terapią skojarzoną i docetaksel	Do czasu wystąpienia progresji skorygowane o proporcje pacjentów na leczeniu	Zgodnie z rozkładem wykładniczym oszacowanym w oparciu o medianę czasu trwania leczenia	Przetestowano wariant dla median czasu trwania leczenia z badań klinicznych nie uwzględniając założeń o leczeniu do czasu wystąpienia progresji.
6	Koszt diagnostyki w PL +20%			Alternatywne koszty diagnostyki w ramach PL
7	Koszt diagnostyki w PL -20%			
8	Użyteczności bez uwzględniania odpowiedzi na leczenie	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,740 PF odp. 0,740 PD 0,590	Chouaid 2013
9	Użyteczności - Chevalier 2013 (z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie)	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,700 PF odp. 0,721 PD 0,550	Chevalier 2013 oraz Nafees 2008
10	Użyteczności - Huang 2016 (z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie)	PF 0,740 PF odp. 0,763 PD 0,590	PF 0,760 PF odp. 0,783 PD 0,690	Huang 2016 oraz Nafees 2008
11	Alternatywne krzywe PFS i OS dla technologii	- PFS COMBO: rozkład wykładniczy - PFS docetaksel: rozkład log-normalny - PFS BSC: rozkład log-logistyczny - OS COMBO: rozkład wykładniczy - OS docetaksel: rozkład Gomperta - OS BSC: rozkład log-normalny	Drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe pod względem wizualnym i kryterium AIC i BIC: - PFS COMBO: rozkład log-normalny - PFS docetaksel: rozkład uogólniony gamma - PFS BSC: rozkład log-normalny - OS COMBO: rozkład Gomperta - OS docetaksel: rozkład Weibulla - OS BSC: rozkład uogólniony gamma	Uwzględnienie alternatywnych krzywych PFS i OS
12	Brak uwzględnienia RDI	Uwzględnienie RDI: - COMBO: dabrafenib (84,3%), trametytib (90,0%) - docetaksel: 94,4%	Brak uwzględnienia RDI (100% wszystkie leki)	Nieuwzględnienie względnej intensywności dawki (RDI) dla wnioskowanych leków oraz docetakselu
13	Alternatywne koszty podania docetakselu	Hospitalizacja – 378,56 PLN	Ambulatorium – 162,24 PLN	Alternatywne koszty podania docetakselu

Numer	Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
14	Koszt BSC +20%	Koszt miesięczny BSC (NFZ / NFZ+pacjent): 3 692,12 PLN / 3 751,70 PLN	4 430,54 PLN / 4 502,04 PLN	Alternatywne koszty związane z BSC
15	Koszt BSC -20%		2 953,70 PLN / 3 001,36 PLN	
16	Aktywne leczenie wszystkich pacjentów do momentu progresji choroby	Czas trwania leczenia do momentu progresji choroby z uwzględnieniem proporcji pacjentów aktywnie leczonych	Czas trwania leczenia do momentu progresji choroby z uwzględnieniem wszystkich pacjentów aktywnie leczonych	Uwzględnienie założenia o aktywnym leczeniu wszystkich pacjentów do momentu progresji choroby

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.

**Ryc. 14. Porównanie z docetakselem - wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)**



Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie alternatywnych krzywych dla OS i PFS (wariant 11, wzrost ICUR o  ), co przy braku dobrej jakości danych klinicznych związane jest z dużą niepewnością wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

**Ryc. 15. Porównanie z BSC- wykres tornado (wariant z RSS, perspektywa NFZ)**

Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie alternatywnych krzywych dla OS i PFS (wariant 11, wzrost ICUR o  ), co przy braku dobrej jakości danych klinicznych związane jest z dużą niepewnością wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizy pierwotnie złożone wraz z wnioskiem refundacyjnym odnosiły się jedynie do II i kolejnych linii leczenia, w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił analizy uwzględniające również I linię leczenia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach pierwszej linii leczenia przeprowadzono porównanie z chemioterapią – pemetreksed+cisplatyna. W ramach II i kolejnych linii leczenia przeprowadzono porównania z docetakselem oraz BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK / NIE	W przypadku co najmniej II linii leczenia przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), warto zauważyć, że wykonanie tego typu analizy nie ma solidnych podstaw klinicznych – brak danych porównawczych. W przypadku I linii leczenia przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) – należy zwrócić uwagę, że brak jest podstaw klinicznych do przeprowadzenia tego typu analizy, zatem należy ją traktować bardziej jako zestawienie kosztów poszczególnych terapii, nie natomiast jako stricte analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach analizy klinicznej jedynie zestawiono wyniki uwzględnionych interwencji, nie przeprowadzono analizy porównawczej, dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano inne niż w analizie klinicznej źródła danych
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę dla II i kolejnych linii wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym (10 lat). Zestawienie kosztów terapii w I linii leczenia przeprowadzono w horyzoncie 1 roku.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK / NIE	W przypadku zestawienia kosztów terapii I linii nie wykonano żadnej analizy wrażliwości. W ramach analizy odnoszącej się do II i kolejnych linii autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przypadku zarówno analizy dla pierwszej jak i kolejnych linii leczenia nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

#### I linia leczenia (CMA) – dabrafenib+trametynin vs pemetreksed+cisplatyna

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) – należy zwrócić uwagę, że brak jest podstaw klinicznych do przeprowadzenia tego typu analizy, zatem należy ją traktować bardziej jako zestawienie kosztów poszczególnych terapii,



nie natomiast jako analizę minimalizacji kosztów. Brak dowodów na równorzędność uwzględnionych technologii uniemożliwia wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, na nieuzasadnione niczym założenie o równym czasie stosowania porównywalnych terapii – założono średni czas aktywnego leczenia wynoszący [redacted] miesiąca zarówno dla terapii dabrafenib+trametytib jak i pemetreksed+cisplatyna, podczas gdy dane literaturowe raportują medianę czasu leczenia dabrafenib+trametytib wynoszącą 9 miesięcy, natomiast w przypadku terapii pemetreksed+cisplatyna mediana raportowana jest na 2,76 miesiąca). Skrócenie czasu stosowania wnioskowanej terapii i wydłużenie czasu stosowania komparatora wpływa w dużym stopniu na zaniżenie uzyskanych wyników.

Podsumowując można stwierdzić, że przedstawione wyniki dotyczące I linii leczenia nie są wiarygodne i nie można na ich podstawie wnioskować odnośnie opłacalności wnioskowanej technologii.

#### II i kolejne linie leczenia (CUA) – dabrafenib+trametytib vs docetaksel lub BSC

Podstawowym ograniczeniem jest brak danych klinicznych na podstawie, których możliwe byłoby przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej, o ile struktura i formuły wykorzystane w modelu można uznać za poprawne, brak danych klinicznych uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie przedstawionej analizy.

Dodatkowo w przypadku obu analizowanych linii leczenia, założenia wykorzystane do szacowania cen progowych są błędne – [redacted], co z założenia jest błędem i nie prowadzi do uzyskania realnych wartości cen progowych/maksymalnych, zatem szacunki progowe wnioskodawcy należy uznać za niepoprawne. [redacted]

[redacted] W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia w celu przedstawienia cen progowych. W ramach tych obliczeń uwzględniono założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, dodatkowo przyjęto założenie, że udział dabrafenibu i trametytibu w kosztach terapii skojarzonej będzie taki sam w analizie progowej jak w analizie podstawowej (dabrafenib ok. [redacted] kosztów, trametytib ok. [redacted] kosztów).

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

W rozpatrywanym przypadku brak jest jakichkolwiek porównawczych danych klinicznych – dane odnośnie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii pochodzą z badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej) – badanie BRF113928, identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01336634. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niską liczebność populacji uwzględnionej w badaniu (36 pacjentów – I linia leczenia; 57 pacjentów – co najmniej II linia leczenia). Wnioskowanie w przypadku I linii leczenia dodatkowo ogranicza duża liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania – 11 pacjentów (31%), w przypadku II i kolejnych linii leczenia odsetek ten wynosi 14%.

Analiza kliniczna dla komparatorów bazuje na francuskim, prospektywnym badaniu kohortowym (Barlesi 2016). Autorzy publikacji zaznaczają, że badanie zostało przeprowadzone w dużej liczbie ośrodków przez około 3 800 klinicystów. Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych jest niepełna. Natomiast w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane z badania Hanna 2004 (docetaksel) oraz Sheperd 2005 (BSC). Zatem przedstawiona analiza ekonomiczna nie jest spójna z analizą kliniczną, w której nie odniesiono się do badań Hanna 2004 i Sheperd 2005.

Bazowanie na tak niskiej jakości danych klinicznych w znacznym stopniu ogranicza, o ile nie uniemożliwia wiarygodnego wnioskowania na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie wyników.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, poza szacunkami dotyczącymi cen progowych/maksymalnych.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, z tego powodu nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji przedstawionych w niniejszej analizie wyników.

Z powodu braku danych klinicznych dotyczących przedstawionych porównań oraz braku danych dotyczących dłuższych okresów obserwacji nie było możliwości walidacji zewnętrznej generowanych przy pomocy dostarczonego modelu wyników.

Brak możliwości walidacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy ekonomicznej ogranicza wiarygodność wnioskowania na ich podstawie. Powyższe wraz z brakiem porównawczych danych klinicznych (jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii pochodzą z badania jednoramiennego – bez grupy kontrolnej) sugeruje niską wiarygodność przedstawionych obliczeń, zatem na podstawie przedstawionych wyników należy z bardzo dużą ostrożnością wnioskować odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji wnioskowanej technologii.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia cen progowych, szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.2.2 „Wyniki analizy progowej”.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej ewentualnej refundacji terapii skojarzonej produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). Efektywność kosztową terapii skojarzonej porównano z efektywnością kosztową terapii docetaksemem oraz najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w I linii leczenia, w ramach której porównywano wnioskowaną technologię z chemioterapią złożoną z pemetreksedu i cisplatyny. Należy zwrócić uwagę, że brak jest podstaw klinicznych do przeprowadzenia tego typu analizy, zatem należy ją traktować bardziej jako zestawienie kosztów poszczególnych terapii, nie natomiast jako analizę minimalizacji kosztów. Brak dowodów na równorzędność uwzględnionych technologii uniemożliwia wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników.

W rozpatrywanym przypadku brak jest jakichkolwiek porównawczych danych klinicznych – dane odnośnie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii pochodzą z badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej) – badanie BRF113928, identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01336634. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niską liczebność populacji uwzględnionej w badaniu (36 pacjentów – I linia leczenia; 57 pacjentów – co najmniej II linia leczenia). Wnioskowanie w przypadku I linii leczenia dodatkowo ogranicza duża liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania – 11 pacjentów (31%), w przypadku II i kolejnych linii leczenia odsetek ten wynosi 14%.

Analiza kliniczna dla komparatorów bazuje na francuskim, prospektywnym badaniu kohortowym (Barlesi 2016), natomiast w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane z badania Hanna 2004 (docetaksel) oraz Sheperd 2005 (BSC). Zatem przedstawiona analiza ekonomiczna nie jest spójna z analizą kliniczną, w której nie odniesiono się do badań Hanna 2004 i Sheperd 2005.

Powyższe ograniczenia oraz brak możliwości walidacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy ekonomicznej w znacznym stopniu ogranicza, o ile nie uniemożliwia wiarygodnego wnioskowania na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie wyników.

#### **Wyniki:**

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach (obie wnioskowane linie leczenia) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania wykazującego wyższość ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem.

Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki analizy progowej nie są poprawne. Z tego powodu poniżej podane zostały ceny oszacowane przez analityków Agencji.

#### I linia leczenia:

Na podstawie zestawienia kosztów można stwierdzić, że stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami. Wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowany przez wnioskodawcę wynosi 288 511 PLN bez RSS i [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są identyczne. Interpretując poniższe wyniki należy pamiętać o braku danych klinicznych na porównywalną skuteczność obu terapii oraz zrównanie czasu stosowania porównywanych terapii.

Według szacunków Agencji, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem był równy kosztowi stosowania chemioterapii pemetreksed+cisplatyna, cena zbytu netto

za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED].

#### II i kolejne linie leczenia:

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce docetakselu wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] 667 086 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce BSC wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] i 629 803 PLN/QALY bez RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame.

Wnioskowana terapia nie jest kosztowo użyteczna ani w porównaniu do docetakselu jak i BSC.

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cenie zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cenie zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariantcie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytynu została oszacowana na [REDACTED].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na budżet stosowania terapii skojarzonej produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 u pacjentów spełniających kryteria programu lekowego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej. Wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący** – zakłada, że dabrafenib i trametytib nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- scenariusz nowy** – zakłada, że dabrafenib i trametytib jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

##### Populacja docelowa

Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, tzn. dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ICD-10 C34) z mutacją BRAF V600.

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o:

- dane epidemiologiczne dotyczące liczby chorych na raka płuca w Polsce (na podstawie KRN 2015),
- odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub rakiem niedrobnokomórkowym z przewagą raka gruczołowego lub rakiem wielkokomórkowym lub rakiem niedrobnokomórkowym bez ustalonego podtypu (na podstawie Szczeklik 2016 i raportu American Cancer Society 2018),
- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) (na podstawie analizy dot. leku Alecensa),
- odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600 (Barlesi 2016).

Następnie zawężanie populacji oparto na zapisach dotyczących kwalifikacji w projekcie programu lekowego. Liczbę pacjentów zapadających na raka płuca w Polsce zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2005-2015. Na podstawie tych danych, za pomocą regresji liniowej, wnioskodawca wyznaczył prognozę zapadalności na raka płuc na lata 2018-2020.

Na podstawie ww. założeń wnioskodawca oszacował, że wielkość populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 wynosi [ ] osób w kolejnych latach analizy. Przyjęto założenie o 50% przejęciu rynku, zatem liczebność populacji zarówno w I jak i w II roku oszacowano na [ ]. Populację w I linii leczenia oszacowano na [ ], a w II linii na [ ].

Wnioskodawca założył, że [REDAKTOWANE]  
Dane te oszacowano na podstawie publikacji Planchard 2016 i Planchard 2017.

### **Komentarz Agencji:**

Założenie to obarczone jest dużą niepewnością – bazowanie na danych z badania klinicznego do określenia odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia nie wydaje się zasadne i może, z dużym prawdopodobieństwem, nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji w Polsce. Dodatkowo nie odniesiono się do faktu, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w ramach I linii leczenia, stosowanie jej w II i kolejnych liniach leczenia będzie stopniowo maleć.

Wnioskodawca liczbę pacjentolat terapii dabrafenib+trametytib oszacował na [REDAKTOWANE] w I roku, a [REDAKTOWANE] w II roku (co wynika z dynamiki włączania do programu lekowego oraz wykonywania badań genetycznych).

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył, na podstawie [REDAKTOWANE]

### **Koszty**

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków w ramach wnioskowanej terapii skojarzonej,
- koszty kwalifikacji i monitorowania,
- koszty technologii opcjonalnych,
- leczenia działań niepożądanych.

W analizie BIA wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów podania leczenia wnioskowanej terapii, ponieważ jest ona podawana doustnie, zatem nie wymaga dodatkowych procedur, a co za tym idzie nie generuje dodatkowych kosztów.

Czas trwania leczenia terapią skojarzoną przyjęto zgodnie z badaniem BRF113928 jako mediana czasu leczenia równa 10,6 miesiąca (Planchard 2016b) w II linii leczenia oraz równa 9,0 miesięcy w I linii leczenia (Planchard 2017). Natomiast czas trwania leczenia docetaksemem, pemetreksedem i pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną przyjęto zgodnie z badaniem Hanna 2004 jako mediana czasu do niepowodzenia leczenia równa 2,3 miesiąca (ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio czasu trwania leczenia), po tym okresie pacjentom naliczane są koszty BSC.

Koszt terapii skojarzonej preparatami Tafinlar i Mekinist wnioskodawca określił na podstawie ceny zamieszczonej w Obwieszczeniu MZ aktualnym od dnia 1 maja 2019 r (Obwieszczenie MZ z dn. 30 kwietnia 2019). Natomiast koszty substancji czynnych (komparatorów) w przeliczeniu na 1 mg wnioskodawca oszacował na podstawie wartości refundacji poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatów DGL ze stycznia 2019 r. (udział poszczególnych preparatów w refundacji oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w ciągu ostatniego roku tj. od lutego 2018 r. do stycznia 2019 r.).

W analizie uwzględniono zaproponowane przez wnioskodawcę RSS (szczegółowy opis znajduje się w tabeli 3.

Wnioskodawca przeprowadził analizę w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.

Największy wpływ na całkowite koszty leczenia w scenariuszu nowym [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] ma koszt zakupu Tafinlaru i Mekinistu.

Do oszacowania kosztu dziennej dawki poszczególnych leków wykorzystano dane o średniej powierzchni ciała (1,79 m<sup>2</sup>) zaczerpnięte z modelu dołączonego do analizy ekonomicznej. RDI - współczynnik względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity) dla analizowanych leków oraz częstość działań niepożądanych dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem także zaczerpnięto z modelu ekonomicznego (patrz Rozdz. 5 niniejszej AWA, oraz patrz tabela 30 i 38).

### **Komentarz Agencji**

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył na podstawie [REDAKTOWANE]

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wykaz parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru		Wartość
Perspektywa analizy		NFZ, wspólna
Horyzont czasowy		2 lata
Dzienny koszt leków w terapii skojarzonej		bez RSS: 1 923,54 PLN
Czas leczenia terapią skojarzoną		I linia – 9,0 msc. II linia - 10,6 msc.
Współczynnik względnej intensywności dawki		
Koszt porady w programie lekowym		108,16 PLN
Liczba porad rocznie w programie lekowym		1
Roczny koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym		
Docetaksel	Koszty dziennej dawki (dzienna dawka)	108,79 PLN* (134,25 mg)
	Czas trwania leczenia	2,1 msc (cykl - 3 tyg.)
	Koszt pojedynczego podania	378,56 PLN
	Dzienny koszt premedykacji (deksametazon)	NFZ: 9,40 PLN Wspólna: 17,71 PLN
	Czas trwania premedykacji	3 dni
	Koszt monitorowania (3 msc.)	
Pemetreksed	Koszty dziennej dawki (dzienna dawka)	528,50 PLN (895 mg)
	Czas trwania leczenia	2,3 msc (cykl - 3 tyg.)
	Koszt pojedynczego podania	378,56 PLN
	Dzienny koszt premedykacji (deksametazon)	NFZ: 9,45 PLN Wspólna: 17,71 PLN
	Czas trwania premedykacji	3 dni
	Koszt monitorowania (3 msc.)	
Cisplatyna (+pemetreksed)	Koszty dziennej dawki (dzienna dawka)	76,12 PLN (134,25 mg)
	Czas trwania leczenia	2,8 msc (cykl - 3 tyg.)
Koszty BSC (msc.)		NFZ: 3692,12 PLN Wspólna: 3751,70 PLN
Anemia		2 137,80 PLN



<b>Koszt leczenia działań niepożądanych</b>	<b>Zmniejszona liczba białych krwinek</b>	2 137,80 PLN
	<b>Duszność</b>	1 974,39 PLN
	<b>Hiponatremia</b>	1 619,55 PLN
	<b>Neutropenia</b>	2 137,80 PLN
	<b>Zmęczenie</b>	0 PLN
	<b>Zwiększona ALT</b>	2 137,80 PLN

\* - średni koszt refundacji 1 mg docetakselu na podstawie danych sprzedażowych (DGL) za styczeń 2019 r (najbardziej aktualne dostępne dane na dzień przekazywania niniejszej AWA) wynosi 0,53 PLN, a na podstawie oszacowań wnioskodawcy wartość ta wynosiła 0,81 PLN.

#### Komentarz Agencji

Na podstawie oszacowań własnych Agencji średni koszt refundacji 1 mg docetakselu na podstawie danych sprzedażowych (DGL) za styczeń 2019 r (najbardziej aktualne dostępne dane na dzień przekazywania niniejszej AWA) wynosi 0,53 PLN, a na podstawie oszacowań wnioskodawcy wartość ta wynosiła 0,81 PLN. Na podstawie tych wyliczeń koszt dziennej dawki docetakselu wynosi 71,15 PLN. Jednak różnica ta nie wpływa znacząco na wyniki niniejszej analizy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku</b> (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■
<b>Pacjenci, u których wnioskowana interwencja jest obecnie stosowana</b>	■	
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>	■	■

\* - czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami i mutacją genu BRAF V600

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Koszty programu lekowego</b>	■ / 0	■ / 0	■ / 0	
<b>Koszty terapii skojarzonej (DAB+TRA)</b>	■ / 0	■ / 0	■ / 0	
<b>Koszty leczenia docetakselem</b>	30 079		31 390	
<b>Koszty leczenia pemetreksedem</b>	43 593		44 550	
<b>Koszty leczenia pemetreksedem+cisplatyną</b>	103 591		103 591	
<b>Koszt leczenia BSC</b>	2 024 175		2 056 839	
<b>Pozostałe koszty (zdarzeń niepożądanych)</b>	33 626		33 626	
<b>Koszty sumaryczne</b>	■ / 2 235 064		■ / 2 269 997	
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty programu lekowego</b>	■ 14 222 456	■ 28 746 121	■ 14 222 456	■ 28 746 121
<b>Koszty terapii skojarzonej (DAB+TRA)</b>	■ 14 153 298	■ 28 606 341	■ 14 153 298	■ 28 606 341
<b>Koszty leczenia docetakselem</b>	15 039	0	15 695	0
<b>Koszty leczenia pemetreksedem</b>	21 796	0	22 275	0
<b>Koszty leczenia pemetreksedem+cisplatyną</b>	51 796	0	51 796	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt leczenia BSC	1 156 344	291 569	1 175 004	296 274
Pozostałe koszty (zdarzeń niepożądanych)	33 480	33 687	33 480	33 687
Koszty sumaryczne	15 500 911	29 071 377	15 520 706	29 076 082
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty programu lekowego	14 222 456	28 746 121	14 222 456	28 746 121
Koszty terapii skojarzonej (DAB+TRA)	14 153 298	28 606 341	14 153 298	28 606 341
Koszty leczenia docetakselem	-15 039	-30 079	-15 695	-31 390
Koszty leczenia pemetrekselem	-21 796	-43 593	-22 275	-44 550
Koszty leczenia pemetrekselem+cisplatyną	-51 796	-103 591	-51 796	-103 591
Koszt leczenia BSC	-867 831	-1 732 606	-881 835	-1 760 565
Pozostałe koszty (zdarzeń niepożądanych)	-146	61	-146	61
Koszty sumaryczne	13 265 848	26 836 313	13 250 709	26 806 085

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted] o ok. 13,3 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariancie bez RSS.

Wydatki inkrementalne na refundację [redacted] o ok. 13,2 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariancie bez RSS.

Różnice kosztów między perspektywami NFZ a wspólną są bardzo nieznaczne, ze względu na wnioskowanie o refundację terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w ramach programu lekowego.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszt terapii skojarzonej preparatami Tafinlar i Mekinist wnioskodawca określił na podstawie ceny zamieszczonej w Obwieszczeniu MZ aktualnym od dnia 1 maja 2019 r. (Obwieszczenie MZ z dn. 30 kwietnia 2019). Natomiast koszty substancji czynnych (komparatorów) w przeliczeniu na 1 mg wnioskodawca oszacował na podstawie wartości refundacji poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatów DGL ze stycznia 2019 r. (udział poszczególnych preparatów w refundacji oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w ciągu ostatniego roku tj. od lutego 2018 r. do stycznia 2019 r.).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oparł swoje oszacowania na podstawie [redacted], które zostały wykorzystane do określenia udziałów w rynku poszczególnych leków

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		stosowanych obecnie w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, stanowiąc tym samym scenariusz aktualny oraz istniejący analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	? / NIE	Dane, na których opierał się wnioskodawca (dane KRN) oraz dane udostępnione Agencji przez NFZ dotyczące zachorowalności na raka płuca są rozbieżne. Np. wg danych NFZ w 2015 r. nowych rozpoznana raka płuca w Polsce było 36 487, a dane KRN z 2015 r. mówią o 21 963.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywała zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA w I roku refundacji (deklaracja we wniosku: DAB - [redacted], TRA - [redacted], wg wyników BIA: DAB - [redacted] mg, TRA - [redacted]). Natomiast w II roku dostawy zadeklarowane we wniosku o refundację są niewystarczające (deklaracja we wniosku: DAB - [redacted], TRA - [redacted], wg wyników BIA: DAB - [redacted], TRA - [redacted]).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkty lecznicze Mekinist i Tafinlar będą dostępne w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej opisano w rozdz. 2.5.1 Analizy BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA parametrów: liczebność populacji docelowej, odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną w II roku refundacji i odsetek pacjentów w II linii leczenia.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Zdaniem Agencji, założenia dotyczące liczebności populacji docelowej wydają się właściwe.

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył na podstawie [redacted]

[redacted] W scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku refundacji przejęcie rynku przez leczenie skojarzone dabrafenib+trametytib wyniesie [redacted]

[redacted]. Dane te oszacowano na podstawie publikacji Planchard 2016 i Planchard 2017.

Założenie to obarczone jest dużą niepewnością – bazowanie na danych z badania klinicznego do określenia odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia nie wydaje się zasadne i może, z dużym prawdopodobieństwem, nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji w Polsce. Dodatkowo nie odniesiono się do faktu, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w ramach I linii leczenia, stosowanie jej w II i kolejnych liniach leczenia będzie stopniowo maleć.

Warto podkreślić, że zdaniem wnioskodawcy: „W pierwszej linii chemioterapii stosuje się standardowo dwulekowe schematy zawierające cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami, gemcytabiną lub pemetreksedem. Według wytycznych NCCN 2018 i opinii ekspertów preferowana jest terapia cisplatyną w połączeniu z pemetreksedem lub gemcytabiną.” Jednakże

dane te należy traktować z ostrożnością, gdyż jest to obarczone ryzykiem błędu. Dodatkowo najnowsze wytyczne NCCN 2019 nie wyszczególniają preferowanej terapii systemowej w I linii leczenia pacjentów.

### Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

„Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak opublikowanych polskich danych dotyczących liczby pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Wartość tej liczebności przyjęto w oparciu o dane epidemiologiczne, opinie ekspertów klinicznych i dane literaturowe, a niepewność oszacowania zaadresowano w analizie scenariuszowej, uwzględniając inne wartości liczebności.

Wpływ na niepewność oszacowań liczebności populacji ma również niepewność związana diagnostyką BRAF. Na chwilę obecną diagnostyka w kierunku mutacji BRAF w raku płuca nie jest w Polsce wykonywana rutynowo. Częstość wykonywania testu BRAF zdeterminuje w przyszłości odsetek pacjentów, którzy będą mieli szansę podjąć leczenie terapią skojarzoną.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest niewielka liczba ekspertów, którzy wzięli udział w ankiecie oraz zacierpnięcie danych kosztowych z innych analiz.”

### Ograniczenia wg Agencji:

- Populację docelową (odsetek pacjentów, którzy będą mieli wykonane badanie genetyczne) oraz proporcje pacjentów przyjmujących docetaksel, pemetreksed lub BSC oszacowano – brak danych wyższej jakości i wiarygodności ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionych analiz.
- Szacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN jest prawdopodobnie obarczone błędem ze względu m.in. na fakt rozbieżności tych danych z danymi otrzymanymi przez Agencję od NFZ.

- Analiza BIA w ograniczony sposób odnosi się do I linii leczenia.
- Dodatkowo w aneksie analizy (Rozdział 7.1. Analiza BIA wnioskodawcy) znajduje się projekt programu lekowego, który nie jest programem uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia, ponieważ
- Dane kosztowe wykorzystane w analizie pochodziły z innych analiz (raport HTA BIA Alecensa).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane liczebnością pacjentów rozpoczynających leczenie dabrafenibem i trametytibem w kolejnych latach. W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) przyjęto, że liczba ta wynosić będzie w I jak i w II roku [redacted], a w wariantcie minimalnym [redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym oszacowano populację na [redacted] pacjentów w I i II roku.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

**Tabela 42. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne**

Populacja	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

**Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant minimalny</b>				
Koszty programu lekowego	[redacted] 2 548 076	[redacted] 5 096 152	[redacted] 2 548 076	[redacted] 5 096 152
Koszty terapii skojarzonej (DAB+TRA)	[redacted] 2 535 686	[redacted] 5 071 372	[redacted] 2 535 686	[redacted] 5 071 372
Koszty sumaryczne	[redacted] <b>2 377 381</b>	[redacted] <b>4 754 762</b>	[redacted] <b>2 374 684</b>	[redacted] <b>4 749 367</b>
<b>Wariant maksymalny</b>				
Koszty programu lekowego	[redacted] 25 480 761	[redacted] 50 961 523	[redacted] 25 480 761	[redacted] 50 961 523
Koszty terapii skojarzonej (DAB+TRA)	[redacted] 25 356 859	[redacted] 50 713 718	[redacted] 25 356 859	[redacted] 50 713 718
Koszty sumaryczne	[redacted] <b>23 773 344</b>	[redacted] <b>47 546 687</b>	[redacted] <b>23 746 307</b>	[redacted] <b>47 492 614</b>

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz ok. 2,4 mln PLN i 4,8 mln PLN (wariant bez RSS). W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] (wariant z RSS) oraz ok. 24 mln PLN i 47,5 mln PLN (wariant bez RSS).

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynoszą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz ok. 2,4 mln PLN i 4,7 mln PLN (wariant bez RSS). W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej wynoszą [redacted] (wariant z RSS) oraz ok. 23,7 mln PLN i 47,5 mln PLN (wariant bez RSS).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

[redacted] liczebność populacji docelowej [redacted]

[redacted] odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną w II roku refundacji (przejmowanie rynku przez terapię skojarzoną utrzymujące się na poziomie [redacted])

[redacted] odsetek pacjentów w II linii leczenia [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem w jest związana z dodatkowymi obciążeniami w budżecie. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników dla analizy z perspektywy NFZ.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Dodatkowo analitycy Agencji zaktualizowali ceny na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych na dzień przekazywania niniejszej AWA. Średni koszt refundacji 1 mg docetakselu na podstawie danych sprzedażowych (DGL) za styczeń 2019 r wynosi 0,53 PLN, a na podstawie oszacowań wnioskodawcy wartość ta wynosiła 0,81 PLN. Na podstawie tych wyliczeń koszt dziennej dawki docetakselu wynosi 71,15 PLN. Różnica ta nie wpływa znacząco na wyniki BIA.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na budżet stosowania terapii skojarzonej produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 u pacjentów spełniających kryteria programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki analizy z obu uwzględnionych perspektyw są praktycznie tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji dabrafenibu i trametytibu chorzy nie otrzymają w leczeniu tej terapii. W scenariuszu istniejącym założono, iż pacjenci z populacji docelowej stosują chemioterapię z zastosowaniem docetakselu, pemetreksedu lub najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (BSC) w II linii leczenia oraz pemetreksed z cisplatyną w I linii leczenia.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych na raka płuca w Polsce (KRN 2015), na podstawie Szczeklik 2016, raportu American Cancer Society 2018, analizy dot. leku Alecensa oraz publikacji Barlesi 2016. Następnie zawężanie populacji oparto na zapisach dotyczących kwalifikacji w projekcie programu lekowego. Liczbę pacjentów zapadających na raka płuca w Polsce zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2005-2015. Na podstawie tych danych, za pomocą regresji liniowej, wnioskodawca wyznaczył prognozę zapadalności na raka płuc na lata 2018-2020. Na podstawie ww. założeń wnioskodawca oszacował, że w I roku refundacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600 jest w I jak i w II roku [redacted], z czego 50% stosować będzie wnioskowaną interwencję (56 osób). Populację w I linii leczenia oszacowano na [redacted], a w II linii na [redacted]. Wnioskodawca liczbę pacjentolat terapii skojarzonej dabrafenib+trametytib oszacował na [redacted] w I roku, a [redacted] w II roku.

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leków w ramach wnioskowanej terapii skojarzonej, koszty kwalifikacji i monitorowania, koszty technologii opcjonalnych oraz leczenia działań niepożądanych. Natomiast nie uwzględniono kosztów podania leczenia wnioskowanej terapii, ponieważ zdaniem wnioskodawcy jest ona podawana doustnie, zatem nie wymaga dodatkowych procedur, a co za tym idzie nie generuje dodatkowych kosztów.

Czas trwania leczenia terapią skojarzoną przyjęto zgodnie z badaniem BRF113928 jako mediana czasu leczenia równa 10,6 miesiąca (Planchard 2016b) w II linii leczenia oraz równa 9,0 miesięcy w I linii leczenia (Planchard 2017). Natomiast czas trwania leczenia docetakselem, pemetreksedem i pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną przyjęto zgodnie z badaniem Hanna 2004 jako mediana czasu do niepowodzenia leczenia równa 2,3 miesiąca (ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio czasu trwania leczenia), po tym okresie pacjentom naliczane są koszty BSC.

Wnioskodawca przeprowadził analizę w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.

Szczegółowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w rozdziale 6.1.2, a ograniczenia analizy opisano w Rozdziale 6.3.1



### Wyniki BIA

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariacie z RSS, oraz o ok. 13,3 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariacie bez RSS.

Wydatki inkrementalne na refundację w perspektywie wspólnej są bardzo podobne tzn. [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariacie z RSS, oraz o ok. 13,2 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariacie bez RSS.

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane liczebnością pacjentów rozpoczynających leczenie dabrafenibem i trametytibem w kolejnych latach. W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) przyjęto, że liczba ta wynosić będzie w I jak i w II roku [redacted], a w wariacie minimalnym [redacted]. Natomiast w wariacie maksymalnym oszacowano populację na [redacted] pacjentów w I i II roku.

W wariacie minimalnym analizy koszty inkrementalne z **perspektywy NFZ** wynoszą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz ok. 2,4 mln PLN i 4,8 mln PLN (wariant bez RSS). W wariacie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] (wariant z RSS) oraz ok. 24 mln PLN i 47,5 mln PLN (wariant bez RSS).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA parametrów: liczebność populacji docelowej, odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną w II roku refundacji i odsetek pacjentów w II linii leczenia. Analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w docelowej populacji jest związana z dodatkowymi obciążeniami budżetu NFZ.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest wprowadzenie na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanego leku rytuksymabu (MabThera). Jego odpowiedniki z rejestracją centralną: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo oraz Truxima, Wybór substancji wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej.

Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia. Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w horyzoncie 2 lat (zgodnie z BIA).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

**Tabela 44. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [PLN]**

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wyniki BIA, ██████████	████████	████████	████████	████████
Oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania	54 099 694	54 099 694	54 099 694	54 099 694
Wynik inkrementalny	████████	████████	████████	████████

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości, które są wystarczające na pokrycie ██████████. W I roku z perspektywy NFZ oszczędności wyniosą prawie ██████████, a w II roku ██████████. Z perspektywy wspólnej wyniki są bardzo podobne do perspektywy NFZ.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię.

Prof. dr hab. Maciej Krzkowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej – nie zgłosił uwag do treści proponowanego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania skojarzenia leków Tafinlar + Mekinist w leczeniu zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.05.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Tafinlar”, „Mekinist”, „dabrafenib” oraz „trametinib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2019, AWMSG 2017, CADTH 2017 i SMC 2017), wszystkie można uznać za negatywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, dodatkowo wytyczne CADTH 2017 wyszczególniają, iż pacjenci mają być po wcześniejszej chemioterapii. Należy podkreślić, że część dokumentów m.in. NICE 2019 nie jest w stanie wydać swojej opinii ze względu na niedostarczone dowody naukowe przez podmiot odpowiedzialny. Jednakże każda z rekomendacji opiera swoją negatywną opinię na braku wystarczających dowodów klinicznych.

**Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej produktami leczniczymi Mekinist i Tafinlar.**

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
HAS 2018 (Francja)	negatywna	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.	Brak wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na refundację terapii skojarzonej.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	?	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.	NICE nie jest w stanie zaopiniować leków Mekinist i Tafinlar w takich wskazaniu ze względu na brak dowodów naukowych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Novartis). Firma potwierdziła NICE, że nie zamierza składać wniosków w tej sprawie, ponieważ wg Novartis jest mało prawdopodobne istnienie wystarczających dowodów na opłacalność tego skojarzenia w tym wskazaniu w NHS.
AWMSG 2017	?	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.	Jw.
CADTH 2017 (Kanada)	negatywna	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, po wcześniejszej chemioterapii.	pERC (pCODR expert review committee) nie rekomenduje refundacji terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych, które pozwoliłyby na porównanie terapii z aktualnie dostępnym leczeniem (immunoterapia, chemioterapia).
SMC 2017 (Szkocja)	negatywna	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.	SMC nie rekomenduje terapii skojarzonej trametytibem z dabrafenibem u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 ze względu na to, że podmiot odpowiedzialny nie zgłosił do SMC tych produktów ww. wskazaniu.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.03.2019 r., znak PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4259.2018.PB, PLR.4600.4258.2018.PB, PLR.4600.4257.2018.PB, PLR.4600.4256.2018.PB, PLR.4600.4255.2018.PB oraz PLR.4600.4254.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 29.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2019 r., znak OT.4331.13.2019.PK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2019 r. pismem z dnia 17.05.2019 r.

### Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu 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 postacie histologiczne: rak gruczolowy, płaskonabłonkowy oraz wielkokomórkowy.

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.

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 IIB/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.

### Rekomendacje kliniczne

Zalecenia ASCO 2017 rekomendują stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z NDRP IV stopnia z mutacją BRAF V600E tylko w przypadku chorych, którzy otrzymywali wcześniej terapię działającą na punkty kontrolne układu odpornościowego. Z kolei aktualne rekomendacje europejskie (ESMO), w tym hiszpańskie (SEOM), oraz amerykańskie (NCCN) jednoznacznie zalecają stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów z w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600E zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia. Polskie wytyczne PTOK 2019 w ramach I linii leczenia NDRP rekomendują dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatiną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. Choć autorzy odnieśli się do badania nad skutecznością dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) u chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego, to nie sformułowali żadnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Istnieje zatem rozbieżność między rekomendacjami międzynarodowymi i polskimi. Należy jednak zaznaczyć, że w Polsce nie refunduje się dabrafenibu i trametynibu a także nie prowadzi się rutynowych badań w kierunku mutacji BRAF V600E.

### Alternatywne technologie medyczne

I linia leczenia – chemioterapia pemetreksed+cisplatyna.

II i kolejne linie leczenia – docetaksel oraz BSC.



## Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii opierają się na badaniu jednoramiennym z niewielką liczbą pacjentów, a porównanie z komparatorami ma charakter jakościowego zestawienia danych.

Dane odnośnie efektywności klinicznej ocenianej technologii pochodzą z badania BRF113928 (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01336634), które uwzględniło 3 niezależne ramiona: kohorta A – monoterapia dabrafenibem (N=84), kohorta B – terapia skojarzona dabrafenib+trametytib, u pacjentów w co najmniej II linii leczenia (N=57), kohorta C – terapia skojarzona dabrafenib+trametytib u pacjentów wcześniej nieleczonych – I linia leczenia (N=36).

### SKUTECZNOŚĆ

#### I linia leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 w pierwszej linii leczenia oceniano na podstawie jednego wieloośrodkowego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy (Planchard 2017b). W ramach I linii leczenia populacja włączona do analizy skuteczności wnioskowanej interwencji liczyła 36 pacjentów. Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15,9 miesiąca (IQR: 7,8-22,0 miesiąca). **Zgon** wystąpił u 47% pacjentów, mediana nie została osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę **przeżycia całkowitego (OS)** na 24,6 miesiąca (95% CI: 12,3-nie osiągnięto). 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite odnotowano u odpowiednio: 91% (95% CI: 74-97%), 74% (95% CI: 54-85%) oraz 51% (95% CI: 33-67%) chorych. **Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR)** osiągnęło 64% (95% CI: 46-79%; 23 osoby) chorych, zarówno w opinii badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym w zakresie stabilizacji choroby, progresji choroby i braku możliwości oceny opinie obu podmiotów różniły się o 3-5 punktów procentowych. Mediana **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** wyniosła 10,9 miesiąca w ocenie badacza (95% CI: 7,0-16,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 14,6 miesiąca (95% CI: 7,0-22,1 miesiąca). Przyczyną powyższej rozbieżności był fakt, że niezależna komisja nie włączyła do analizy wyników ostatnich badań kontrolnych 5 pacjentów, u których, według oceny badacza, doszło do progresji choroby. W ocenie badacza 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji osiągnęło odpowiednio 72% (95% CI: 53-84%), 43% (95% CI: 25-60%) oraz 17% (95% CI: 5-33%) pacjentów, natomiast w opinii niezależnej komisji 6 kolejno 68% (95% CI: 50-82%), 54% (95% CI: 35-70%) oraz 17% (95% CI: 4-38%) pacjentów. Mediana **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI: 8,3-17,9 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 15,2 miesiąca (95% CI: 7,8-23,5 miesiąca). Powód rozbieżności wyników między badaczami a komisją był ten sam co w przypadku różnicy odnotowanej dla PFS.

Ze względu na heterogeniczność badań wnioskodawca nie przedstawił porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe (nieporównawcze zestawienie wyników) z wybranym komparatorem (schemat chemioterapii cisplatyna+pemetreksed). Dane na temat komparatora pochodzą z publikacji Barlesi 2016 – prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną. Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla schematu chemioterapii z pemetreksedem. Z uwagi na powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w pierwszej linii (z udziałem schematu z pemetreksedem na poziomie 35%), jako wyniki dotyczące skuteczności komparatora. Wyniki tego zestawienia mają ograniczoną wiarygodność i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Zestawienie wyników wskazało na wyższy odsetek **ORR**, który dla ocenianej interwencji wyniósł 64% w porównaniu do 23% w przypadku komparatora w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Mediana **PFS** dla ocenianej interwencji wyniosła 10,9 miesiąca według oceny badacza oraz 14,6 miesiąca według oceny niezależnej komisji, podczas gdy dla komparatora parametr ten wyniósł 7,5 miesiąca w populacji ogólnej NDRP z mutacją BRAF oraz 5,6 miesiąca dla pacjentów wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby. Zestawienie wskazuje na wyższy w grupie interwencji wnioskowanej odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS, odpowiednio 68-72% i 43-54% w porównaniu do terapii komparatorem (odpowiednio 46,5% i 26,2% w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby).

#### ≥II linia leczenia

Skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF600 w co najmniej drugiej linii leczenia oceniano na podstawie jednego wieloośrodkowego, nierandomizowanego, otwartego badania klinicznego II fazy (Planchard 2016a). Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane wyniki z dłuższego okresu obserwacji na podstawie raportu EMA (EMA 2017) oraz abstraktu konferencyjnego (Planchard 2017a). W ramach co najmniej II linii leczenia populacja włączona do analizy skuteczności wnioskowanej interwencji liczyła 57 pacjentów (więcej niż jedną wcześniejszą terapię systemową przeszło 19 osób (33%), a pozostała część populacji (38 osób, 67%)

przeszła jedną wcześniejszą linię leczenia). Mediana czasu obserwacji pacjentów w badaniu Planchard 2016a wyniosła 11,6 miesiąca (IQR: 8,8-15,2 miesiąca). **Zgon** nastąpił u 40% (23/57), w związku z tym mediana dla **całkowitego przeżycia** nie była osiągnięta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano medianę OS na 17,6 miesiąca (95% CI: 14,3-nie osiągnięto). Po sześciu miesiącach udziału w badaniu wciąż żyło 47 z 57 pacjentów (82%). Do momentu zakończenia raportowania zaktualizowanych danych zgon nastąpił u 58% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI 14,3-nie osiągnięto). Minimum rok przeżyło 66% pacjentów (95% CI: 52,4-77,1%), a dwuletnie przeżycie odnotowano u 39% pacjentów (95% CI: 25,5-52,1%) [Planchard 2017a, EMA 2017]. **Ogólną odpowiedź na terapię (ORR)** osiągnęło 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 osób) pacjentów, zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnej komisji, przy czym między podmiotami oceniającymi raportowano nieznaczne różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (o 3,5 pkt %), częściowej odpowiedzi na leczenie (o 3,6 pkt %), stabilizacji choroby (o 8,8 pkt %), progresji choroby (o 1,7 pkt %), nieokreślonej odpowiedzi na leczenie (o 5,3 pkt %) i braku możliwości oceny (o 1,7 pkt %). Wartość zaktualizowanej mediany czasu obserwacji [Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której ORR w ocenie badaczy osiągnął poziom 66,7% (95% CI: 52,9-78,6%; 38 pacjentów), a w ocenie niezależnej komisji - 63,2% (95% CI: 49,3-75,6%; 36 pacjentów). Mediana **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** w ocenie badaczy wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,9-19,6 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-19,1 miesiąca). Zaktualizowana mediana czasu obserwacji [Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana PFS w opinii badaczy była równa 10,2 miesiąca (95% CI: 6,9-16,7 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji 8,6 miesiąca (95% CI: 5,2-16,8 miesiąca). Roczne przeżycie wolne od progresji osiągnęło 43% pacjentów (95% CI: 29,8-55,7%), zaś dwuletnie - 22% pacjentów (95% CI: 11,4-35,6%). Mediana **czasu trwania odpowiedzi (DOR)** w badaniu Planchard 2016a wyniosła 9 miesięcy (95% CI: 6,9-18,3 miesiąca) w ocenie badaczy oraz 9 miesięcy (95% CI: 5,8-17,6 miesiąca) w ocenie niezależnej komisji. Zaktualizowana mediana czasu obserwacji Planchard 2017a, EMA 2017] wyniosła 16,2 miesiąca (średnia 13,8 miesiąca) podczas, której mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie badaczy osiągnęła 9,8 miesiąca (95% CI: 6,9-16,0 miesiąca), a w ocenie niezależnej komisji - 12,6 miesiąca (95% CI: 5,8-nie osiągnięto).

Ze względu na heterogeniczność badań wnioskodawca nie przedstawił porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe (nieporównawcze zestawienie wyników) z wybranym komparatorem (**monoterapia docetakselem oraz BSC**). Dane na temat komparatora pochodzą z publikacji Barlesi 2016 (BSC) - prospektywne francuskie badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, oraz opracowania wtórnego Li 2018 (monoterapia docetakselem). Na podstawie badania Barlesi 2016 niemożliwe było wyodrębnienie danych dla najlepszej terapii podtrzymującej. Z uwagi na powyższe, wnioskodawca przyjął ogólne wyniki skuteczności terapii w co najmniej drugiej linii (z udziałem najlepszej terapii podtrzymującej na poziomie 57%) jako wyniki dotyczące skuteczności BSC. Wyniki tego zestawienia mają ograniczoną wiarygodność i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Mediana **OS** dla interwencji wnioskowanej wyniosła 18,2 miesiąca (ocena badacza, dane niedojrzałe), natomiast dla BSC w zaawansowanym stadium choroby i monoterapii docetakselem odpowiednio 9,0 i 9,3 miesiąca. W porównaniu z BSC, odsetki przeżyć całkowitych 6-miesięcznych i rocznych dla interwencji wnioskowanej są odpowiednio 20 i 27 punktów procentowych większe. Zestawianie wskazało na wyższy odsetek **ORR** dla ocenianej interwencji (ok 67% - ocena badacza; ok 63% ocena niezależnej komisji) w porównaniu do BSC (5% dla grupy pacjentów w zaawansowanym stadium choroby) lub monoterapii docetakselem (12%). Mediana **PFS** dla ocenianej interwencji wyniosła 8,6 miesiąca (ocena niezależnej komisji) i 10,2 miesiąca (ocena badacza), w porównaniu z BSC - 2,6 miesiąca i monoterapią docetakselem w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną - 4,2 miesiąca. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 6-miesięczny oraz roczny PFS dla terapii skojarzonej wyniósł odpowiednio 65% i 43%, podczas gdy dla BSC odpowiednio 36% i 14% (grupa pacjentów w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Barlesi 2016).

## BEZPIECZEŃSTWO

Bezpieczeństwo terapii wnioskowanej oceniano na podstawie nierandomizowanego badania klinicznego II fazy - badanie BRF113928, (publikacje: Planchard 2017b i Planchard 2016a, pierwsza odnosi się do kohorty C - I linia leczenia, a druga do kohorty B - II+ linia leczenia).

### I linia leczenia

W populacji przyjmującej dabrafenib i trametynib wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 25/36 (69%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia (Planchard 2017b). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 6/25 (24%) (EMA 2017). Najczęściej występujące (u co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w kohorcie C to gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, spadek apetytu, suchość skóry oraz wymioty. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (u co najmniej 2 pacjentów) to gorączka, wzrost poziomu ALAT, nadciśnienie oraz wymioty. W badaniu Planchard 2017b zdarzenia niepożądane były przyczyną wykluczenia z badania 8 pacjentów

(22%). Dwudziestu siedmiu pacjentów (75%) wymagało redukcji dawki, a 14 pacjentów (39%) opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leczenia. W badaniu Planchard 2017b zmarł 1 (3%) pacjent (niewydolność oddechowa) na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją.

#### ≥II linia leczenia

Najczęściej występujące (co najmniej 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia to gorączka (46%), nudności (40%), wymioty (35%), biegunka (33%), astenia (32%) oraz spadek apetytu (30%). Najczęściej występujące (co najmniej 5% pacjentów) zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia to neutropenia (9%), hiponatremia (7%), anemia (5%). Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to gorączka (16%), anemia (5%), stan splątania (4%), spadek apetytu (4%), krwiotłucie (4%), hiperkalcemia (4%), nudności (4%), rak płaskonabłonkowy skóry (4%). Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wykluczenia siedmiu pacjentów (12%). Opóźnienie przyjęcia kolejnych dawek było konieczne u 35 (61%), a redukcja dawki była niezbędna u 20 pacjentów (35%). Ponad 80% zaplanowanej dawki dabrafenibu zostało przyjęte przez 33 pacjentów (58%), a ponad 80% zaplanowanej dawki trametytibu - 43 pacjentom (75%). W badaniu Planchard 2016a zmarło odpowiednio 4 (7%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do zgonu była niewydolność oddechowa oraz gwałtowna progresja nowotworu, krwotok śródtrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy.

#### Metaanaliza proporcji (wyniki łączone z obu linii leczenia)

Metaanaliza proporcji z dwóch ramion badania BRF113928 dla częstości zdarzeń niepożądanych wykazała, że (1) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiło u 98,3% pacjentów, (2) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia wystąpiło u 58,6%, (3) co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane. Najczęściej występujące (> 30% pacjentów) zdarzenia niepożądane w połączonych populacjach to: gorączka (54%), nudności (46%), wymioty (35%) oraz biegunka (35%). Najczęściej powodującym zgon zdarzeniem niepożądanym była niewydolność oddechowa, która w obu kohortach wystąpiła u 3 pacjentów (3,1%), a dwóch z nich zmarło w wyniku wystąpienia zdarzenia 5. stopnia nasilenia. Zarówno w badaniu Planchard 2016a jak i Planchard 2017b, nie stwierdzono by ww. zdarzenia prowadzące do zgonu były związane z ocenianą interwencją. Opóźnienie kolejnej dawki było niezbędne u 50,8%, a redukcja dawki u 54,9% pacjentów. Udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych musiało przerwać 16,5% pacjentów. Zgon nastąpił u 6,1% pacjentów stosujących terapię skojarzoną dabrafenibem i trametytibem.

Nie odnaleziono publikacji opisujących bezpieczeństwo stosowania schematu chemioterapii z pemetreksedem, docetakselu lub najlepszej terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej**

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach (obie wnioskowane linie leczenia) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania wykazującego wyższość ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem.

#### I linia leczenia:

Na podstawie zestawienia kosztów można stwierdzić, że stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami. Wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowany przez wnioskodawcę wynosi 288 511 PLN bez RSS i [REDACTED]. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są identyczne. Interpretując poniższe wyniki należy pamiętać o braku danych klinicznych na porównywalną skuteczność obu terapii oraz zrównanie czasu stosowania porównywanych terapii.

Według szacunków Agencji, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem z trametytibem był równy kosztowi stosowania chemioterapii pemetreksed+cisplatyna, cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametytibu została oszacowana na [REDACTED].

#### II i kolejne linie leczenia:

Stosowanie terapii dabrafenib+trametytib w miejsce docetakselu wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] 667 086 PLN/QALY bez RSS.

Stosowanie terapii dabrafenib+trametynib w miejsce BSC wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz kosztów terapii. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] i 629 803 PLN/QALY bez RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame.

Wnioskowana terapia nie jest kosztowo użyteczna ani w porównaniu do docetakselu jak i BSC.

Według szacunków Agencji w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cenie zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z docetakselem, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby koszt stosowania porównywanych technologii był równy cenie zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu została oszacowana na [REDACTED].

Według szacunków Agencji w wariancie podstawowym analizy, dla porównania z BSC, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności cena zbytu netto za 1 mg dabrafenibu powinna wynosić [REDACTED], natomiast cena za 1 mg trametynibu została oszacowana na [REDACTED].

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie z RSS, oraz o ok. 13,3 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariancie bez RSS.

Wydatki inkrementalne na refundację w perspektywie wspólnej są bardzo podobne tzn. [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie z RSS, oraz o ok. 13,2 mln PLN i 26,8 mln PLN w wariancie bez RSS.

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane liczebnością pacjentów rozpoczynających leczenie dabrafenibem i trametynibem w kolejnych latach. W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) przyjęto, że liczba ta wynosić będzie w I jak i w II roku [REDACTED], a w wariancie minimalnym [REDACTED]. Natomiast w wariancie maksymalnym oszacowano populację na [REDACTED] pacjentów w I i II roku.

W wariancie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji (wariant z RSS) oraz ok. 2,4 mln PLN i 4,8 mln PLN (wariant bez RSS). W wariancie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED] (wariant z RSS) oraz ok. 24 mln PLN i 47,5 mln PLN (wariant bez RSS).

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2019, AWMSG 2017, CADTH 2017 i SMC 2017), wszystkie można uznać za negatywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, dodatkowo wytyczne CADTH 2017 wyszczególniają, iż pacjenci mają być po wcześniejszej chemioterapii. Należy podkreślić, że część dokumentów m.in. NICE 2019 nie jest w stanie wydać swojej opinii ze względu na niedostarczone dowody naukowe przez podmiot odpowiedzialny. Jednakże każda z rekomendacji opiera swoją negatywną opinię na braku wystarczających dowodów klinicznych.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja oraz ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłaszają uwagi do treści proponowanego programu lekowego.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wszystkie przedłożone Agencji analizy odnoszą się tylko do populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia), podczas gdy uzgodniony program lekowy odnosi się zarówno do pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jak i pacjentów niestosujących wcześniejszego leczenia systemowego z powodu NDRP, w związku z tym <b>niespełnione są całościowo § 2., § 4., § 5., § 6., § 7. i § 8. Rozporządzenia.</b>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizy o dane dotyczące pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia.
AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji ( <b>§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania ( <b>§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych ( <b>§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
Analiza podstawowa zawiera oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy ( <b>§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 ( <b>§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia</b> ). Dodatkowo w analizie nie odniesiono się do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a zatem nie przedstawiono danych, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia.	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 ( <b>§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka ( <b>§ 5. ust. 5 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia ( <b>§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia</b> ). W związku z powyższym niespełnione są również <b>§ 5. ust. 6 pkt 2 oraz § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia</b> .	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 ( <b>§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Uzupełniono brakujące dane.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy ( <b>§ 6. ust. 6 Rozporządzenia</b> ).	TAK	Uzupełniono brakujące dane.
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii ( <b>§ 8. pkt 2 Rozporządzenia</b> )	TAK	Uzupełniono brakujące dane.



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;
- Z powodu braku danych nie przedstawiono danych odnośnie skuteczności praktycznej;
- Nie zapewniono dostępu do danych cząstkowych w ramach analizy klinicznej;
- Wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej nie pochodzą z analizy klinicznej (dane dla komparatorów);
- W ramach terapii I linii leczenia przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), brak jest natomiast przesłanek do przeprowadzenia tego typu analizy przedstawionych w AKL;
- W ramach II i kolejnych linii leczenia przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), brak jest natomiast jednoznacznych danych do przeprowadzenia tego typu analizy przedstawionych w AKL;
- Nie odnaleziono innych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego;

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
EMA 2017	European Medicines Agency. Assessment report EMA/315207/2017 Mekinist (trametinib) and Tafinlar (dabrafenib). Data publikacji 23.02.2017.
Li 2018	Li, J., Sasane, M., Zhao, J. et al. Adv Ther (2018) 35: 1035. <a href="https://doi.org/10.1007/s12325-018-0734-9">https://doi.org/10.1007/s12325-018-0734-9</a>
Planchard 2016	Planchard D. et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametin b in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. Lancet Oncol. 2016 July ; 17(7): 984–993.
Planchard 2016	Planchard D. et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametin b in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. Lancet Oncol. 2016 July ; 17(7): 984–993. ()
Planchard 2016a	Planchard D. et al. Dabrafenib in BRAF V600E-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single arm, Multicenter, Phase 2 Trial. Lancet Oncol. 2016; 17(5):642–650.
Planchard 2017	Planchard D. et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafen b (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. Journal of Clinical Oncology 35, 2017 (suppl; abstr 9075).
Planchard 2017a	Planchard D. et al. Dabrafen b plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18:1307–1316.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
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.
AWMSG 2017	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2509">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2509</a>
CADTH 2017	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_nsclc_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_nsclc_fn_rec.pdf</a>
CSCO-ESMO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2019	Wu YL., et al., Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS, Annals of Oncology 30: 171–210, 2019
ESMO 2017	P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu, S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_4, July 2017, Pages iv1–iv21, <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222</a>
ESMO 2018	Planchard D., et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018
HAS 2018	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/tafinlar_mekinist_summary_ct16334.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/tafinlar_mekinist_summary_ct16334.pdf</a>
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.
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2019 – April 29, 2019 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a>
NICE 2019	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta564/resources/dabrafenib-with-trametin-b-for-treating-advanced-metastatic-braf-v600e-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82607082339013">https://www.nice.org.uk/guidance/ta564/resources/dabrafenib-with-trametin-b-for-treating-advanced-metastatic-braf-v600e-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82607082339013</a>
PTOK 2019	Krzakowski M., Jassem J. (red.) Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Oncol Clin Pract 2019; 15
SEOM 2019	Majem M., et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), Clinical and Translational Oncology (2019) 21:3–17
SMC 2017	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2429/trametinib_mekinist_non_submission_final_june_2017_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2429/trametinib_mekinist_non_submission_final_june_2017_for_website.pdf</a>
Pozostałe publikacje	
American Cancer Society 2018	American Cancer Society, About Non-Small Cell Lung Cancer, <a href="https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf">https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf</a>
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.
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. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.12490">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.12490</a> [dostęp 27.06.2018]
Chevalier 2013	Chevalier J, Le Lay K, De Pouvourville G. Health state utility values in advanced non-small cell lung cancer patients. Value Health. 2013;16:A419.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real world setting. J Thorac Oncol. 2013;8:997–1003.
EMA Mekinist	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (data dostępu: 30.05.2019)
EMA Tafinlar	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (data dostępu: 30.05.2019)
EPAR Mekinist	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002643/WC500165969.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002643/WC500165969.pdf</a> (data dostępu: 30.05.2019)
EPAR Tafinlar	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002604/WC500255227.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002604/WC500255227.pdf</a> (data dostępu: 30.05.2019)

<b>Garrido-Castro 2013</b>	Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2013 Apr;2(2):122-7
<b>Hanna 2004</b>	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.</i> 2004;22(9):1589-1597.
<b>Huang 2016</b>	Huang M, Pellissier J, Liao J. A trial-based EuroQol EQ-5D health utility analysis in patients with previously treated advanced NSCLC. <i>Value Health.</i> 2016;7:PCN198.
<b>KRN 2015</b>	Raporty, Krajowy Rejestr Nowotworów <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a>
<b>Kutkowska 2016</b>	Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie. <i>Postepy Hig Med Dosw</i> 2017; 71: 431-445.
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:84.
<b>Potempa 2014</b>	Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10, 4: 199–211.
<b>raport OT.422.11.2018</b>	Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV° z mutacją Her2 YVMA (ICD10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.
<b>Sheperd 2005</b>	Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>The New England journal of medicine.</i> 2005;353(2):123-132.
<b>Szczeklik 2017</b>	Gajewski P, Szczeklik A. <i>Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych.</i> Kraków 2017, wyd.8.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2018;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa, 2019;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600”, [redacted], Warszawa 2019.
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.13.2019.PK.2: „Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar) i trametytibem (Mekinist) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600, [redacted]