



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib)
we wskazaniu:
rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34)
w ramach II linii leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.91.2020

Data ukończenia: 02.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 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: nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.4. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	19
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
8. Piśmiennictwo	21
9. Załączniki.....	22
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 07.08.2020 znak PLD.4530.2297.2020.AK oraz PLD.4530.2304.2020.AK (data wpływu do Agencji: 10.08.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twarde á 75 mg,
- Mekinist, trametynib, tabletki powlekane á 2 mg,

we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- rak gruczołowy, obecne przerzuty do mózdzku i węzłów chłonnych szyi;
- obecna mutacja BRAF K601E;
- II linia leczenia; w ramach leczenia I linii stosowano schemat pemetreksed 500 mg/m² + karboplatyna (AUC 4) – w pierwszej ocenie RECIST SD;
- terapia skojarzona dabrafenib+trametynib.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli i mięszu płucnego. Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby. Obecnie największe znaczenie mają biomarkery związane z mutacjami dotyczącymi szlaków sygnałowych w komórce. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NSCLC (ang. *non-small-cell lung carcinoma*; niedrobnokomórkowy rak płuca). W NSCLC prawie 80% przypadków to mutacja w V600E następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15. Obserwowane są także mutacje non-V600E rozproszone w eksonie 11 i 15, w tym mutacja K601E. Wiele mutacji non-V600E wykazuje tylko pośrednią lub małą aktywność kinazy, a dane z badań przedklinicznych wskazują, że raki charakteryzujące się obecnością kinazy B-raf non-V600E są odporne na leczenie celowane, chociaż niektóre z nich mogą być wrażliwe na inhibitory szlaku MEK.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły u mężczyzn 41,10 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,56 na 100 000, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosił u mężczyzn 45,27 na 100 000, natomiast u kobiet – 17,81 na 100 000. NSCLC stanowi 85% przypadków raka płuc. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NSCLC, zaś mutacja BRAF K601E występuje u 0,15% wszystkich pacjentów z NSCLC.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów spośród wszystkich typów nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Co roku odnotowuje się ponad 1,5 mln zgonów na całym świecie. Przyczyną tak dużej umieralności jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg wczesnych postaci. Skuteczne leczenie NSCLC utrudnia także zaawansowany wiek chorych i związane z tym liczne choroby współistniejące uniemożliwiające najskuteczniejsze leczenie radykalne, polegające na resekcji mięszu płuc lub skojarzeniu chemioterapii i radioterapii. Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca napotyka na duże trudności związane z często występującą opornością na klasyczne leki cytostatyczne. Powyższe fakty powodują, że 5-letnie przeżycie dotyczy jedynie 15% chorych. W NSCLC prawie 80% przypadków to mutacja w V600E. Obserwowane są także mutacje non-V600E rozproszone w eksonie 11 i 15. Wiele mutacji non-V600E wykazuje tylko pośrednią lub małą aktywność kinazy, a dane z badań przedklinicznych wskazują, że raki charakteryzujące się obecnością kinazy BRAF non-V600E są odporne na leczenie celowane, chociaż niektóre z nich mogą być wrażliwe na inhibitory szlaku MEK. Mimo że mutacje białka BRAF w NSCLC zaobserwowano i opisano wiele lat temu, to nadal nie są dobrze poznane ze względu na małą liczbę przypadków.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – Mu 2020 - retrospektywna ocena związku mutacji BRAF z charakterystyką kliniczną i wynikami leczenia chińskich pacjentów z NSCLC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W niniejszym badaniu zidentyfikowano tylko jednego pacjenta z mutacją BRAF K601E leczonego terapią skojarzoną dabrafenib + trametyninib w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia pemetreksedem i schematem chemioterapii z platyną).

Trzydziestu dwóch z 55 pacjentów z mutacją BRAF w zaawansowanym stadium było poddanych terapii celowanej anty-BRAF w trakcie leczenia, wśród których 30 miało mutację V600E, a dwóch pozostałych mutację K601E lub T599dup. Dwóch pacjentów z mutacją inną niż V600E otrzymało dabrafenib plus trametyninib po niepowodzeniu leczenia pemetreksedem i schematem chemioterapii opartej na platynie. W odpowiedzi na leczenie pacjent z mutacją T599dup miał stabilizację choroby (SD), a pacjent z mutacją K601E – chorobę postępującą (PD).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametyninib) zarejestrowane są w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label). W związku z powyższym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tafinlar+Mekinist dla jednego pacjenta to około [REDAKTOWANE], a koszt rocznej terapii to około [REDAKTOWANE], uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Uwzględniając ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ koszt 3 miesięcy terapii to około 173 tys. PLN, natomiast koszt raku terapii to około 692 tys. PLN.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Brak jest danych odnośnie liczby pacjentów z NDRP z mutacją BRAF K601E w Polsce. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono powyżej.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że oba leki zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 07.08.2020 znak PLD.4530.2297.2020.AK oraz PLD.4530.2304.2020.AK (data wpływu do Agencji: 10.08.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twarde á 75 mg,
- Mekinist, trametynib, tabletki powlekane á 2 mg,

we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- rak gruczołowy, obecne przerzuty do mózdzku i węzłów chłonnych szyi;
- obecna mutacja BRAF K601E;
- II linia leczenia; w ramach leczenia I linii stosowano schemat pemetreksed 500 mg/m² + karboplatyna (AUC 4) – w pierwszej ocenie RECIST SD;
- terapia skojarzona dabrafenib+trametynib.

W 2018 oraz 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w zbliżonych wskazaniach co analizowane (RDTL 2018 r. – rak gruczołowy płuca II linia leczenia; AWA 2019 r. – program lekowy: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10: C34)). W przypadku RDTL zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 154/2018, RPA 20/2018]. Natomiast w przypadku AWA Rada Przejrzystości uznała finansowanie ocenianej technologii lekowej za niezasadne we wnioskowanym programie lekowym, jednak za zasadne w ramach ujednoczonego programu lekowego, obejmującego wszystkie finansowane terapie NDRP [SRP 49/2019]. Prezes Agencji uznał finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [RPA 47/2019].

2.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

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

Postęp w poznaniu biologii raka płuca spowodował, że coraz częściej do wyboru terapii oraz określenia kierunku badań klinicznych, wykorzystuje się charakterystykę molekularną komórek nowotworowych. Obecnie największe znaczenie mają biomarkery związane z mutacjami dotyczącymi szlaków sygnałowych w komórce. B-Raf jest jednym z trzech członków rodziny kinazy Raf: A-Raf, B-Raf, C-Raf. Należy do grupy kinaz serynowo-treoninowych i odgrywa istotną rolę w aktywacji ścieżki mitogennej kinazy białkowej MAPK. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NSCLC (niedrobnokomórkowy rak płuca, ang. non-small-cell lung carcinoma). W NSCLC prawie 80% przypadków to mutacja w V600E następująca przez substytucję aminokwasów w eksonie 15. Obserwowane są także mutacje non-V600E rozproszone w eksonie 11 i 15, w tym mutacja K601E. Wiele mutacji non-V600E wykazuje tylko pośrednią lub małą aktywność kinazy, a dane z badań przedklinicznych wskazują, że raki charakteryzujące się obecnością kinazy B-raf non-V600E są odporne na leczenie celowane, chociaż niektóre z nich mogą być wrażliwe na inhibitory szlaku MEK.

Klasyfikacja

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

- **plaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złączają 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 gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;

- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

Etiologia i patogeneza

Na zainicjowanie i progresję procesu nowotworowego wpływają różne czynniki:

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

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

Epidemiologia

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

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

Płeć (M/K)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Mężczyźni	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798
Kobiety	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747
Ogółem	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545

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

Płeć (M/K)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Mężczyźni	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499
Kobiety	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825
Ogółem	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176	23 715	23 812	23 324

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

Standaryzowane współczynniki zachorowalności na powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły u mężczyzn 41,10 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,56 na 100 000, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2017 roku wynosił u mężczyzn 45,27 na 100 000, natomiast u kobiet – 17,81 na 100 000.

NSCLC stanowi 85% przypadków raka płuc. Mutacje BRAF wykrywane są dość rzadko, bo u około 2% pacjentów z NSCLC, zaś mutacja BRAF K601E występuje u 0,15% wszystkich pacjentów z NSCLC.

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

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

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 miesiące, 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.

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej i bocznej – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych 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 (PET) – 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 – umożliwi ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzskrzelowych 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 tętnicznej 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 – rozważana u chorych po niedoszczętej 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).

Leczenie pacjentów z mutacją BRAF

We francuskim badaniu oceniającym profil molekularny i wyniki leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca 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 wspomagającej.

Źródło: AWA OT.4331.13.2019, mycancergenome.org, Kutkowska 2017

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów spośród wszystkich typów nowotworów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Co roku odnotowuje się ponad 1,5 mln zgonów na całym świecie. Przyczyną tak dużej umieralności jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg wczesnych postaci. Skuteczne leczenie NSCLC utrudnia także zaawansowany wiek chorych i związane z tym liczne choroby współistniejące uniemożliwiające najskuteczniejsze leczenie radykalne, polegające na resekcji mięszu płuc lub skojarzeniu chemioterapii i radioterapii. Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca napotyka na duże trudności związane z często występującą opornością na klasyczne leki cytostatyczne. Powyższe fakty powodują, że 5-letnie przeżycie dotyczy jedynie 15% chorych. W NSCLC prawie 80% przypadków mutacji BRAF to mutacja w V600E. Obserwowane są także mutacje BRAF non-V600E rozproszone w eksonie 11 i 15. Wiele mutacji non-V600E wykazuje tylko pośrednią lub małą aktywność kinazy, a dane z badań przedklinicznych wskazują, że raki charakteryzujące się obecnością kinazy BRAF non-V600E są odporne na leczenie celowane, chociaż niektóre z nich mogą być wrażliwe na inhibitory szlaku MEK. Mimo że mutacje białka BRAF w NSCLC zaobserwowano i opisano wiele lat temu, to nadal nie są dobrze poznane ze względu na małą liczbę przypadków.

Źródło: Kutkowska 2017

2.4. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg	Mekinist (trametytib), tabletki powlekane á 2 mg
Wnioskowane wskazanie	Rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia	
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> 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><u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u> 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><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.</p>	<p><u>Czerniak</u> Trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametytibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.</p> <p><u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u> Trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 kapsułki dziennie 2 razy dziennie (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg)	1 tabletki 1 x na dobę
Droga podania	Doustna	
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące	

Uwaga Agencji

Należy zwrócić uwagę, że oba leki zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

Wnioskowane leki są aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, nie są objęte refundacją w leczeniu NDRP.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem zaawansowanego NDRP z mutacją BRAF K601E po wcześniejszej terapii systemowej wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF K601E, leczeni wcześniej terapią systemową	Niespełnienie kryteriów włączenia, m. in. pacjenci nieleczeni wcześniej, pacjenci z mutacją inną niż BRAF K601E
Interwencja (I)	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	Niespełnienie kryteriów włączenia, m. in. stosowanie poszczególnych leków w monoterapii
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Przeżycie wolne od progresji choroby, • Czas trwania odpowiedzi na leczenie, • Przeżycie całkowite, • Bezpieczeństwo 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją • Badania kohortowe • Badania obserwacyjne • Badania jednoramienne • Opisy przypadków, serie przypadków (w przypadku braku badań wyższej wiarygodności) 	Artykuły przeglądowe i poglądowe
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej • W uzasadnionych przypadkach doniesienia konferencyjne, itp. • Publikacje w języku angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Raporty badań klinicznych • Listy do redakcji • Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – **Mu 2020** - retrospektywna ocena związku mutacji BRAF z charakterystyką kliniczną i wynikami leczenia chińskich pacjentów z NSCLC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **W niniejszym badaniu zidentyfikowano tylko jednego pacjenta z mutacją BRAF K601E leczonego terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia pemetreksedem i schematem chemioterapii z platyną).**

Kryteria włączenia obejmowały pacjentów, u których histologicznie lub cytologicznie zdiagnozowano NSCLC oraz, u których zostały wykryte mutacje BRAF między styczniem 2017 a lipcem 2019 w 22 szpitalach w Chinach. Mutację BRAF wykryto przy użyciu techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS), która również dostarczyła informacji o profilu molekularnym EGFR, KRAS, ALK, MET, ROS1, HER2, RET, PIK3CA, i statusie NTRK. Pacjenci z mutacją BRAF, którzy nigdy nie otrzymali leczenia z powodu IV stadium choroby, zostali uwzględnieni w analizie cech bazowych. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na EGFR, ALK, MET, ROS1 lub RET i ci, którzy nabyli mutację BRAF po oporności na terapię ukierunkowane na inny gen onkogenny nie byli kwalifikowani do badania. Do końca lipca 2019 roku uwzględniono w analizie łącznie 65 pacjentów z NSCLC i mutacją BRAF.

Głównym celem badania była ocena skuteczności chemioterapii, terapii celowanej anty-BRAF i immunoterapii u pacjentów z NSCLC z mutacją BRAF. Podstawowe punkty końcowe to wskaźnik kontroli choroby (DCR) i PFS. Odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z Kryteriami Oceny Odpowiedzi w przypadku guzów litych w wersji 1.1 (RECIST v1.1). DCR zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź (CR), częściową odpowiedź (PR) lub stabilizację choroby (SD), podczas gdy wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dotyczył CR i PR. PFS zdefiniowano jako czas od daty rozpoczęcia terapii schematem leczenia systemowego (chemioterapia, terapia celowana lub immunoterapia) do daty progresji choroby (PD) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od choroby (DFS) w przypadku pacjentów zdiagnozowanych na początku we wczesnym stadium choroby oraz profil bezpieczeństwa terapii celowanej anty-BRAF. DFS mierzono od dnia resekcji do nawrotu lub zdiagnozowania przerzutów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W badaniu Mu 2020 łącznie uwzględniono 65 pacjentów narodowości chińskiej z mutacją BRAF - 31 mężczyzn i 34 kobiety, których mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 33–79). Trzydziestu pięciu pacjentów (53,8%) było w przeszłości lub obecnie palaczami. Większość pacjentów w momencie rozpoznania miała wynik w skali ECOG wynoszący 0 lub 1 (86,2%) i choroby w stadium IIIB do IV (46/65, 70,8%). Sześćdziesiąt cztery przypadki to gruczolakoraki, a jeden to rak płaskonabłonkowy. W przypadku 18 pacjentów we wczesnym stadium, którzy przeszli zabieg chirurgiczny płuc, u pięciu pacjentów zaobserwowano komponent mikropapilarny (27,8%), cechę tą obserwowano tylko u Pacjentów z mutacją V600E. Pięćdziesięciu czterech pacjentów miało mutację BRAF-V600E (83,1%), a 11 (16,9%) miało mutacje inne niż V600E, w tym K601E (6,2%, n = 4). Mediana wieku u jedenastu pacjentów z mutacją inną niż V600E wynosiła 58 lat. Dwudziestu trzech (42,6%) z 54 pacjentów z BRAF-V600E oraz 8 z 11 (72,7%) pacjentów bez V600E to mężczyźni.

Trzydziestu dwóch z 55 pacjentów z mutacją BRAF w zaawansowanym stadium było poddanych terapii celowanej anty-BRAF w trakcie leczenia, wśród których 30 miało mutację V600E, a dwóch pozostałych mutację K601E lub T599dup. **Dwóch pacjentów z mutacją inną niż V600E otrzymało dabrafenib plus trametytib po niepowodzeniu leczenia pemetrekselem i schematem chemioterapii opartym na platynie. W odpowiedzi na leczenie pacjent z mutacją T599dup miał stabilizację choroby (SD), a pacjent z mutacją K601E – chorobę postępującą (PD).**

3.2. Dodatkowe informacje

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametytibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametytibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametytibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 20\%$) terapii skojarzonej należą: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

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

Tabela 6. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem (1 076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiek kolczystokomórkowy), brodawczak (brodawczak, brodawczak skóry), brodawka łojotokowa

	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość na leki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, krwotok (krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon)
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry, świąd, wysypka, zacerwienie (rumień, rumień uogólniony)
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, uogólnione złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) zarejestrowane są w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji będzie wiązało się z zastosowaniem obu leków poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label). W związku z powyższym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Poniżej przedstawiono stanowisko EMA dotyczące stosowania ocenianej interwencji w populacji zbliżonej do wnioskowanej – dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Zgodnie z dokumentem EMA 2018, Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leków Mekinist i Tafinlar w przypadku nowotworów z mutacją BRAF V600 przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Agencja uznała, że lek Mekinist stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem/trametytibem wykazał istotne klinicznie korzyści u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub z czerniakiem, który rozprzestrzenił się lub nie może zostać usunięty chirurgicznie. EMA stwierdziła również, że przynosi on korzyści u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którego usunięto chirurgicznie. Działania niepożądane leków Tafinlar i Mekinist uznano za dopuszczalne i możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.08.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezienie wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

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>II linia</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 w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertyn bu u chorych poprzednio leczonych inh bitorami EGFR pierwszej, nh bitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p><u>Podano jedynie, że skuteczność dabrafenibu (inh bitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inh bitor 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>
ESMO 2019 (Europa), CSCO-ESMO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2019 (Europa i Azja)	<p><u>Pacjenci w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600 powinni otrzymać w I lub II linii leczenia inhibitor BRAF/MEK: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (III A, MCBS 2).</u> 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>

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) oraz Mekinist (trametytib) we wskazaniu zaawansowany NDRP z mutacją BRAF K601E po wcześniejszej terapii systemowej. Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do populacji pacjentów z mutacją BRAF K601E, dlatego ewentualne terapie alternatywne odnoszą się jedynie do populacji pacjentów z uogólnionym lub w stadium IV NDRP.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK w uogólnionym raku płuca stosuje się docetaksel lub pemetreksed, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych lub ozymertynib, inhibitory ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK) oraz immunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab). Tylko rekomendacje ESMO wyróżniają jako jedyną możliwą terapię u pacjentów w stadium IV NDRP z mutacją BRAF V600 dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Wszystkie wymienione technologie medyczne zostały już wykorzystane lub są w Polsce refundowane w tym wskazaniu.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Zgodnie z załącznikiem do **Obwieszczenia Ministra Zdrowia** z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. produkty lecznicze Tafinlar i Mekinist są aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, nie są objęte refundacją w leczeniu NDRP.

Produkt leczniczy Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kapsułek, kod EAN: 05909991078607 refundowany jest w ramach grupy limitowej „1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 7 352,49 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Produkt leczniczy Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kapsułek, kod EAN: 05909991078645 również refundowany jest w ramach grupy limitowej „1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 31 510,66 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Cena hurtowa brutto za jedną kapsułkę wynosi zatem 262,59 PLN.

Produkt leczniczy Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabletek, kod EAN: 05909991141851 refundowany jest w ramach grupy limitowej „1157.0, Trametytib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 26 195,40 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Cena hurtowa brutto za jedną kapsułkę wynosi zatem 873,18 PLN.

Dawkowanie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją BRAF V600, zgodnie z ChPL Tafinlar / ChPL Mekinist:

„Zalecana dawka dabrafenibu (...) w skojarzeniu z trametytibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametytibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę”.

Wnioskowany, zgodnie ze zleceniem MZ, okres terapii wynosi 3 miesiące (90 dni), zatem zakładane zużycie leków wynosi 360 kapsułek Tafinlar 75 mg oraz 90 tabletek Mekinist 2 mg. Szczegóły odnośnie kosztów wnioskowanej terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii (ze zlecenia MZ)	Koszt hurtowy brutto wnioskowanej terapii (Obwieszczenie MZ)
Tafinlar (dabrafenib)		
3 miesiące (3 opakowania po 120 kapsułek a 75 mg)	██████████ ████████████████████████████████████████	94 531,98 PLN
1 rok terapii (12 opakowań po 120 kapsułek a 75 mg)	██████████	378 127,92 PLN
Mekinist (trametytib)		
3 miesiące (3 opakowania po 30 tabletek a 2 mg)	██████████ ████████████████████████████████████████	78 586,20 PLN
1 rok terapii (12 opakowań po 30 tabletek a 2 mg)	██████████	314 344,80 PLN
Razem		
3 miesiące	██████████	173 118,20 PLN
1 rok terapii	██████████	692 472,72 PLN

Koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tafinlar+Mekinist dla jednego pacjenta to około ██████████, a koszt rocznej terapii to około ██████████, uwzględniając cenę ze zlecenia MZ. Uwzględniając ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ koszt 3 miesięcy terapii to około 173 tys. PLN, natomiast koszt raku terapii to około 692 tys. PLN.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Brak jest danych odnośnie liczby pacjentów z NDRP z mutacją BRAF K601E w Polsce. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Mu 2020	Mu, Yuxin, et al. "Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of 65 Patients With BRAF-Mutated Non-small Cell Lung Cancer." <i>Frontiers in Oncology</i> 10 (2020): 603.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	Planchard D., et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018 https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf
PTOK 2019	Krzakowski M., Jassem J. (red.) Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia, <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4331.13.2019	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C34)”
Baik 2017	Baik, Christina S., Nathaniel J. Myall, and Heather A. Wakelee. "Targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer: From molecular profiling to rationally designed therapy." <i>The oncologist</i> 22.7 (2017): 786.
ChPL Mekinist	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Tafinlar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf
EMA Mekinist	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mekinist-epar-medicine-overview_pl.pdf
EMA Tafinlar	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview_pl.pdf
Kutkowska 2017	Kutkowska, Justyna, Irena Porębska, and Andrzej Rapak. "Niedrobnokomórkowy rak płuca-mutacje, celowane i skojarzone terapie." <i>Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej</i> 71 (2017).
mycancergenome.org	https://www.mycancergenome.org/content/alteration/braf-k601e/#ref-4

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 2020.08.24)

Numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	„dabrafenib” [Supplementary Concept]	569
2	Dabrafenib [tw]	1 164
3	Tafinlar [tw]	14
4	GSK2118436 [tw]	34
5	#1 OR 2# OR 3# OR #4	1 174
6	„trametinib” [Supplementary Concept]	598
7	Trametinib [tw]	1 256
8	Mekinist	1 257
9	#6 OR #7 OR #8	1 257
10	#5 AND #9	674
11	Lung Cancer [tw]	157 742
12	Lung carcinoma [tw]	71 957
13	Non-small cel lung cancer [tw]	7
14	Lung tumor [tw]	6 247
15	Lung neoplasm [tw]	494
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	180 629
17	#10 AND #16	52