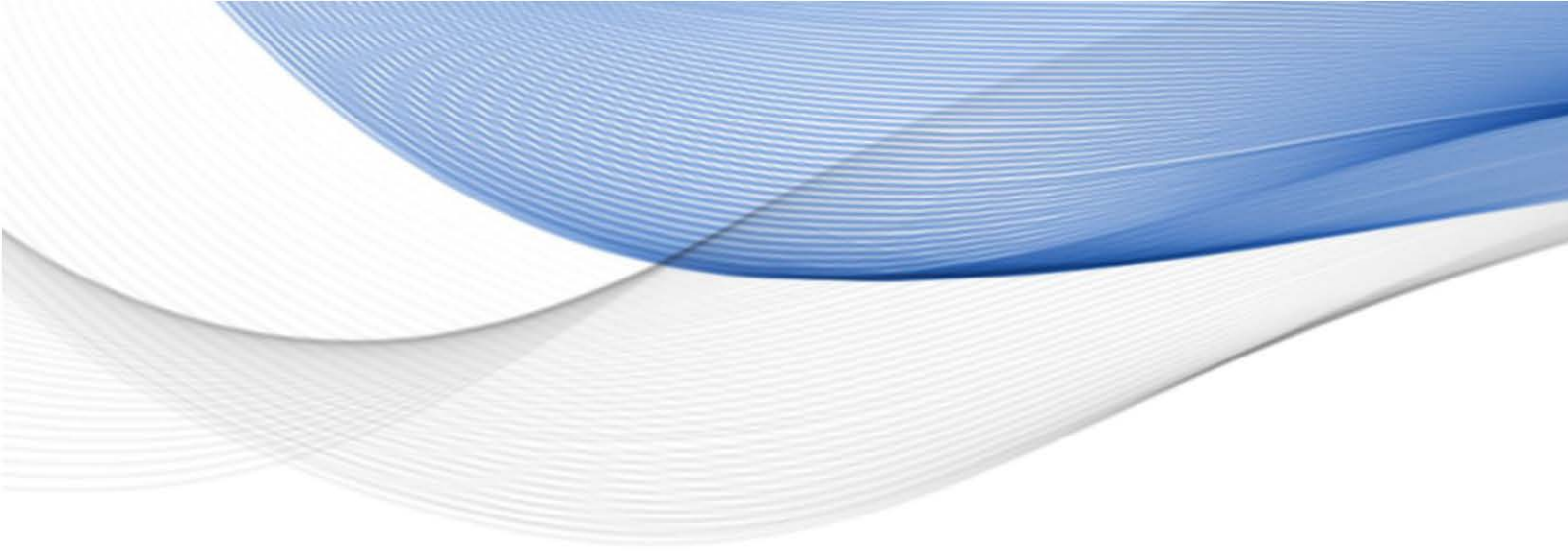




Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, sierpień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.

ul. Mickiewicza 12 / 2A

01-517 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pierre Fabre Group

Ul. Belwederska 20/22

00-762 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pierre Fabre Group.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
2.4 Ocena jakości informacji.....	18
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	18
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	19
2.7 Metodologia porównania pośredniego typu MAIC.....	19
2.7.1 Czynniki prognostyczne i modyfikatory efektu w NDRP uwzględnione w MAIC	21
2.7.2 Ocena jakości	22
2.7.3 Oprogramowanie	22
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	23
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych... 23	
3.1.1 Opracowania pierwotne	23
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	25
3.1.3 Opracowania wtórne.....	27
3.1.4 Badania dla technologii opcjonalnych	29
3.2 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	31
3.3 Ocena jakości informacji.....	33
3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	33
4 Analiza wyników badań pierwotnych	35
4.1 Skuteczność leczenia.....	35
4.1.1 Porównanie pośrednie - MAIC	35
4.1.2 Dabrafenib + trametynib (2. i kolejne linie leczenia)	44
4.2 Profil bezpieczeństwa	45
4.2.1 Enkoraafenib + binimetynib - badanie PHAROS.....	45
4.2.2 Dabrafenib + trametynib.....	46
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa	48
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	48
5.1.2 VigiAccess	49
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	51
7 Dyskusja i ograniczenia	52
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	52

7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	54
7.2.1	Ograniczenia analizy.....	54
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	55
7.3	Wyniki innych analiz	55
7.4	Siła dowodów	56
8	Wnioski	59
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		60
	Wnioskowana technologia.....	60
	Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych.....	60
	Technologie opcjonalne	61
	Identyfikacja badań	61
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		66
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		67
	Badania pierwotne	67
	Badania efektywności praktycznej	70
	Opracowania wtórne.....	71
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		72
	Wnioskowana technologia.....	72
	clinicaltrials.gov	72
	clinicaltrialsregister.eu	72
	Technologie opcjonalne	72
	clinicaltrials.gov	72
	clinicaltrialsregister.eu	73
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych.....		74
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		79
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		83
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		84
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		86
Aneks 10. Ocena jakości badań jednoramiennych i retrospektywnych		87
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		89
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		90
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		92
	Skuteczność leczenia	92
	Profil bezpieczeństwa	92
Spis rysunków		94
Spis tabel.....		95

Bibliografia.....	98
--------------------------	-----------

Wykaz skrótów i akronimów

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
b.d.	Brak danych
BRAFV600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLIA	Poprawki dotyczące poprawy jakości laboratoriów klinicznych (ang. <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	mutacja w genie EGFR (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
eGFR	szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESS	Szacowana wielkość próby (ang. <i>Estimated Sample Size</i>)
GCP	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i>)
GGN	górna granica normy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-9 / ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 9. i 10. wersja (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICI	inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
IRC	niezależny komitet weryfikacyjny (ang. <i>independent review committee</i>)
IRR	niezależna ocena radiologiczna (ang. <i>independent radiology review</i>);
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MAIC	Dopasowane pośrednie porównanie (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
MEK	kinaza aktywowana mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
n.d.	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuc
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)

NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OR	całkowita odpowiedź (ang. <i>overall response</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	istotność statystyczna
PBC	chemioterapia oparta na pochodnych platyny (ang. <i>platinum-based chemotherapy</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PT/INR	czas protrombinowy / międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>prothrombin time / international normalized ratio</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v1.1.	międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1</i>)
ROS1	mutacja lub rearanżacja genu ROS (ang. <i>ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase</i>)
RVO	zakrzepica żyły siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Ze względu na charakter badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (badanie niekontrolowane), analizę ilościową oparto porównaniu pośrednim z wykorzystaniem metodologii MAIC (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) lub w przypadku braku możliwości porównania pośredniego, zestawieniu i omówieniu wyników.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali NICE dla badań jednoramiennych. Natomiast ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 4 prace pełnotekstowe, 2 plakaty konferencyjne, 2 abstrakty konferencyjne, które opisywały 2 badania jednoramienne oraz 1 badanie retrospektywne:

- PHAROS (badanie jednoramienne, enkorafenib + binimetynib; w analizie wykorzystano ostatnie dostępne wyniki tj. z datą odcięcia 24 kwietnia 2024),
- Planchard 2022, Planchard 2016 (badanie jednoramienne, dabrafenib + trametynib)
- FLATIRON (badanie retrospektywne, pembrolizumab + chemioterapia, terapia immunoonkologiczna).

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównań pośrednich metodą MAIC:

- enkorafenib + binimetynib vs pembrolizumab + chemioterapia w 1. linii leczenia,
- enkorafenib + binimetynib vs chemioterapia w 1. linii leczenia,
- enkorafenib + binimetynib vs terapia immunoonkologiczna w 2. linii leczenia.

W przypadku schematu dabrafenib + trametynib dla 2. i kolejnej linii leczenia nie wykonano porównania pośredniego, a jedynie zestawiono wyniki tabelarycznie dla badania PHAROS i Planchard 2022. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego wynikała z różnicy między populacjami (bardzo małą liczbę pacjentów w grupie 3L+ w badaniu PHAROS).

Nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej dla schematu enkorafenib + binimetynib stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak identyfikacji jakichkolwiek badań efektywności praktycznej, wynika najprawdopodobniej z rzadkiego występowania mutacji BRAFV600, wczesnego etapu od rejestracji i stosowania terapii - enkorafenib z binimetynibem zostały zatwierdzone przez FDA (październik 2023) i Europejską Agencję Leków (sierpień 2024). Krótki czas od rejestracji do szerokiego wdrożenia ogranicza dostępność danych z codziennej praktyki klinicznej.

Ocena badań jednoramiennych wskazała na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań jednoramiennych. Również ocena badania retrospektywnego wskazała na jego wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Poniżej zebrano wyniki z przeprowadzonych porównań.

Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe

W zakresie porównań pośrednich, w przypadku przeżycia całkowitego terapia enkorafenib + binimetynib wykazała przewagę nad technologiami opcjonalnymi (1. i 2. linia leczenia), jednak istotność statystyczna została osiągnięta jedynie w przypadku porównania ze schematem pembrolizumab + chemioterapia (1. linia leczenia). Dla punktu końcowego dotyczącego przeżycia wolnego od progresji wnioskowana terapia wykazała istotną statystycznie przewagę w porównaniu ze wszystkimi komparatorami.

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie MAIC.

Porównanie (linia terapii); badania	Punkt końcowy	MAIC - wyniki ważone wszystkimi czynnikami korygującymi Średni HR (95% CI)
Enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab+chemioterapia (1. linia); PHAROS, FLATIRON	OS	
	PFS	
Enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia (1. linia) PHAROS, FLATIRON	OS	
	PFS	
Enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna (2. linia) PHAROS, FLATIRON	OS	
	PFS	

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Enkorafenib + binimetynib vs dabrafenib + trametynib - zestawienie wyników w ≥2L

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy skuteczności w sposób bezpośredni lub pośredni, zastosowano zestawienie wyników z badania PHAROS z wynikami z badania Planchard 2022.

Podsumowując terapia dabrafenib + trametynib powoduje numerycznie wyższy odsetek odpowiedzi, natomiast enkorafenib + binimetynib zapewnia numerycznie dłuższe utrzymanie odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite.

Tab. 2. Zestawienie wyników dla porównania dabrafenib + trametynib vs enkorafenib + binimetynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia.

Punkt końcowy	Dabrafenib+trametynib	Enkorafenib+binimetynib*
ORR ocena IRR; % (95% CI)	63,2 (49,3, 75,6)	46 (30; 63)
DoR ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	12,6 (5,8, 26,2)	16,7 (7,4; NE)
PFS ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	8,6 (5,2, 16,8)	9,3 (6,2; 24,8)
OS; mediana miesięcy (95% CI)	18,2 (14,3; 28,6)	22,7 (14,1; 32,2)

*dane pochodzą z publikacji Riely 2025.;

IRR - niezależna ocena radiologiczna (ang. *independent radiology review*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa w sposób bezpośredni lub pośredni, zestawiono wyniki z badania PHAROS z wynikami z badania Planchard 2022. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane były w ogólnych populacjach bez rozbicia na pacjentów wcześniej leczonych lub nie. Występowanie zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obu stosowanych terapiach. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały nudności, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny.

Wnioski

Podsumowując, enkorafenib + binimetinib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. Analiza przeprowadzonych porównań pośrednich (MAIC) wskazuje na przewagę terapii enkorafenib + binimetinib w porównaniu do technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych uzyskano rezultaty wskazujące na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania wnioskowanego schematu leczenia (w tym część tych wyników była istotna statystycznie). Interpretacja wyników powinna być ostrożna, ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z metodyką porównania (porównanie pośrednie). Należy jednak podkreślić, że prezentowane statystyki porównawcze pochodzą zostały uzyskane z wykorzystaniem metodologii MAIC.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że enkorafenib + binimetinib jest stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały nudności, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Zamieszczony w Tab. 3 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Braftovi®].

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.
Interwencja (I)	Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®)
Komparator (C)	Pierwsza linia leczenia: • Pembrolizumab; • Atezolizumab; • Cemiplimab; • Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny; • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny; • Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny; • Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny; • Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny). 2 i kolejne linie leczenia: • Atezolizumab; • Niwolumab; • Nintedanib; • Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem; • Chemioterapia (monoterapia docetakselem, winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • obiektywny wskaźnik odpowiedzi, zgodnie z oceną IRR (ORR, ang. <i>objective response rate</i>). • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>). Bezpieczeństwo: • Zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku badania niekontrolowane, badania jednoramienne

	Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
--	---

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 17.06.2025 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7 odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - wnioskowana technologia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Skumulowane wyniki dla pacjentów leczonych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia.
Interwencja	Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem stosowany zgodnie z ChPL.	Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Pierwsza linia leczenia: • Pembrolizumab stosowany zgodnie z ChPL; • Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL; • Cemiplimab stosowany zgodnie z ChPL; • Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny) stosowana zgodnie z ChPL. Kolejne linie leczenia: • Nintedanib stosowany zgodnie z ChPL; • Niwolumab stosowany zgodnie z ChPL; • Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL;	Technologie opcjonalne podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem stosowany zgodnie z ChPL; - Chemioterapia (monoterapia docetakselem, winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem) stosowana zgodnie z ChPL.	
Punkty końcowe	Skuteczność: - Odpowiedź na leczenie; - Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Bezpieczeństwo: - Zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (w przypadku braku badań z grupą kontrolną).	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

ChPL - charakterystyka produktu leczniczego.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Skumulowane wyniki dla pacjentów leczonych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Pierwsza linia leczenia: • Pembrolizumab stosowany zgodnie z ChPL; • Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL; • Cemiplimab stosowany zgodnie z ChPL; • Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL; • Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny) stosowana zgodnie z ChPL. Kolejne linie leczenia: • Nintedanib stosowany zgodnie z ChPL; • Niwolumab stosowany zgodnie z ChPL; • Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL; • Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem stosowany zgodnie z ChPL; • Chemioterapia (monoterapia docetakselem, winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem) stosowana zgodnie z ChPL.	Technologie opcjonalne podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Skuteczność: - Odpowiedź na leczenie; - Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Bezpieczeństwo: - Zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (w przypadku braku badań z grupą kontrolną). Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>) w przypadku braku innych dowodów klinicznych.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 6. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 7. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji).

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji,

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel).

Punkty końcowe zależne od czasu (OS, PFS) przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziału ufności (95% CI) i wartości p.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność wnioskowanej interwencji z uwzględnionymi komparatorami, jak również z brakiem badań umożliwiające wykonanie klasycznego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy wykonano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dla porównania enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 1. linii leczenia, enkorafenib + binimetynib z pembrolizumabem + chemioterapią w 1. linii leczenia oraz enkorafenib + binimetynib z immunoterapią w 2. linii leczenia.

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania dla enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 2. linii leczenia, szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel).

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność wnioskowanej interwencji z uwzględnionymi komparatorami, jak również z brakiem badań umożliwiające wykonanie klasycznego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy wykonano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dla porównania enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 1. linii leczenia.

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania dla enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 2. linii leczenia, szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

2.7 Metodologia porównania pośredniego typu MAIC

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań umożliwiające bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji ze wszystkimi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Nie zidentyfikowano również badań umożliwiające wykonanie klasycznego porównania pośredniego metodą Buchera, ze względu na brak wspólnego komparatora (w przypadku badań dla części uwzględnionych technologii opcjonalnych dysponowano jedynie badaniami jednoramiennymi). W związku z powyższym wobec dostępności danych czasowych do zdarzeń oraz konieczności porównania wyników z pojedynczego badania, w ramach niniejszej analizy wykorzystano metodę porównania pośredniego typu MAIC (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). Poniżej opisano metodykę porównania MAIC.

Analiza MAIC to metoda porównania pośredniego, której celem jest zniesienie klinicznej heterogeniczności wynikającej z odmiennych charakterystyk populacji w badaniach uwzględnionych w analizie. Redukcja tej heterogeniczności umożliwia bardziej wiarygodne i trafne porównanie ocenianych interwencji [Szwarc 2019].

W odróżnieniu od klasycznego porównania pośredniego, które opiera się wyłącznie na danych zagregowanych pochodzących z publikacji, metoda MAIC wymaga dostępu do indywidualnych danych pacjentów (IPD) przynajmniej z jednego badania. Na ich podstawie przeprowadza się statystyczne ważenie, które pozwala oszacować, jaki wynik zdrowotny uzyskałaby populacja z badania komparatora, gdyby zastosowano w niej ocenianą interwencję. Dzięki temu możliwe jest bardziej rzetelne porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa dwóch terapii, mimo braku bezpośredniego badania porównawczego [Szwarc 2019].

W ramach niniejszej analizy, w przypadku części uwzględnionych komparatorów, wyniki były dostępne wyłącznie z badań jednoramiennych, w związku z czym, w ramach porównania pośredniego, nie było możliwości wykorzystania wspólnego komparatora. W związku z powyższym wszystkie analizy oparto na metodach niezakotwiczonych. Niezakotwiczony MAIC zakłada, że bezwzględne efekty leczenia są stałe, niezależnie od poziomu modyfikatorów efektu i czynników prognostycznych (wszystkie te zmienne muszą być znane).

1. MAIC adjustment of B population to match the C population (data from RCT or single arm trial)



2. MAIC indirect comparison conducted using adjusted B population which now matches the C population in terms of effect modifiers

IPD - dane na poziomie indywidualnego pacjenta (ang. *individual patient level data*); MAIC - (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą (ang. *randomised controlled trial*).

W tym celu pseudo-dane indywidualne (pseudo-IPD) dla czasu do zdarzenia zostaną odtworzone z opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera dla badania NCT01336634/113928 (kohorta C) przy użyciu algorytmu Guyota.

Porównanie między terapią enkorafenibem z binimetynibem a każdym komparatorem wymaga ponownego ważenia pacjentów otrzymujących enkorefenib (tzn. każdemu pacjentowi przypisuje się wagę oszacowaną w modelu statystycznym), aby odzwierciedlić ich nadreprezentację lub niedoreprezentację względem populacji badania dla komparatora. Po dostosowaniu wag przeciętne cechy wyjściowe powinny odpowiadać tym z badania dla komparatora. Wagi MAIC są szacowane na podstawie modelu punktacji predykcyjnej (PSM, ang. *propensity scoring model*), opartego na szansie uczestnictwa w badaniu enkorafenibu lub badaniu dla komparatora, z zastosowaniem metody momentów [Phillippo 2020]. Następnie wagi są wykorzystywane do oszacowania efektów leczenia poprzez porównanie wyników w zrównoważonych ramionach leczenia.

Ocena wag powinna być uwzględniona obok wyników analizy MAIC (analiza rozkładu wag pomaga ustalić, czy niektórzy pacjenci mają szczególnie duży wpływ na analizę). Należy także wziąć pod uwagę efektywną wielkość próby (ESS, ang. *effective sample size*) – miarę wielkości próby po dopasowaniu. ESS można porównać z oryginalną wielkością próby jako wskaźnik solidności wyników. Mała wartość ESS wskazuje, że wagi są bardzo zmienne z powodu braku nakładania się populacji i że oszacowanie efektu leczenia może być niestabilne. ESS szacuje się przy użyciu wag z procesu dopasowywania według wzoru:

$$ESS = \frac{(\sum_{i=1}^n weight_i)^2}{\sum_{i=1}^n weight_i^2}$$

gdzie $weight_i$ to waga przypisana pacjentowi i.

Jeśli efektywna wielkość próby wynosiła mniej niż 30, autorzy wykonujący porównanie, brali pod uwagę tylko zmienne o wysokim i średnim priorytecie. Jeśli ESS nadal było zbyt niskie, rozważano wybór najbardziej progностycznych zmiennych spośród nich.

Prezentacja wyników porównania MAIC

Przedstawiono wyniki z analizy MAIC, aby zobrazować wpływ dopasowania na wyniki. Dla punktów końcowych binarnych zaprezentowano iloraz szans (OR) wraz z przedziałami ufności. Dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia (*time-to-event*) wygenerowano krzywe Kaplana-Meiera (KM), uwzględniające liczbę pacjentów narażonych na ryzyko. Zaprezentowano współczynniki hazardu (HR) wraz z 95% przedziałami ufności. Dla metod

MAIC przedstawiono przedziały ufności oparte na odpornych estymatorach wariancji (*robust CIs*).

2.7.1 Czynniki prognostyczne i modyfikatory efektu w NDRP uwzględnione w MAIC

Na podstawie konsultacji z wewnętrznymi i zewnętrznymi doradcami medycznymi stworzono listę potencjalnych czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu dla niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600E, które należy uwzględnić w MAIC (patrz dane wymienione poniżej). Oprócz czynników zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie literatury, dwa dodatkowe czynniki zostały wykorzystane w MAIC przedstawionym w NICE TA898 [NICE TA898]: obecność przerzutów do wątroby i obecność przerzutów M1a[‡]. Czynniki te zostały dodatkowo zweryfikowane wynikami systematycznego przeglądu literatury, który oceniał czynniki prognostyczne uwzględniane w przypadku pacjentów z

Lista uwzględnionych czynników zakłócających jest zatem następująca:

- wiek,
- płeć,
- rasa,
- historia palenia,
- stan sprawności ECOG,
- typ histologiczny,
- obecność przerzutów do mózgu,
- wcześniejsze leczenie immunoterapią (nieistotne dla analiz w pierwszej linii)

Następujące czynniki zidentyfikowane jako istotne nie zostaną wykorzystane z powodu braku danych:

- współistniejąca mutacja w szlaku P13K,
- obecność przerzutów w klatce piersiowej,
- ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$,
- obecność przerzutów do wątroby,
- obecność przerzutów M1a.

[‡] M1a oznacza jedno lub więcej z poniższych:

- Rak występuje w obu płucach.
- Występują obszary raka w wyściółce wokół płuc lub wyściółce wokół serca.
- Wokół płuc lub serca znajduje się płyn zawierający komórki nowotworowe - nazywa się to złośliwym wysiękiem opłucnowym lub złośliwym wysiękiem osierdziowym.

2.7.2 Ocena jakości

Do oceny analizy zastosowano międzynarodowe kryterium oceny RECIST v.1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1) służące do standaryzowanej, ilościowej oceny odpowiedzi guzów litych na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych i praktyce onkologicznej. Kryteria te określają, kiedy guz uznaje się za reagujący na leczenie, stabilny lub progresujący. Do najważniejszych założeń kryterium oceny RECIST v.1.1 należą: liczba ocenianych zmian, pomiar zmian, ocena odpowiedzi na leczenie, włączenie PET, zmiany nienadające się do pomiaru.

2.7.3 Oprogramowanie

Analizy MAIC wykonano z wykorzystaniem oprogramowania R, przy użyciu kodu dostosowanego do przykładowego kodu podanego w TSD18 [Philippo 2016].

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 98 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych, w tym 3 prace otrzymane od wnioskodawcy), które opisywały 1 obserwacyjne badania kliniczne dotyczące zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w analizowanej populacji.

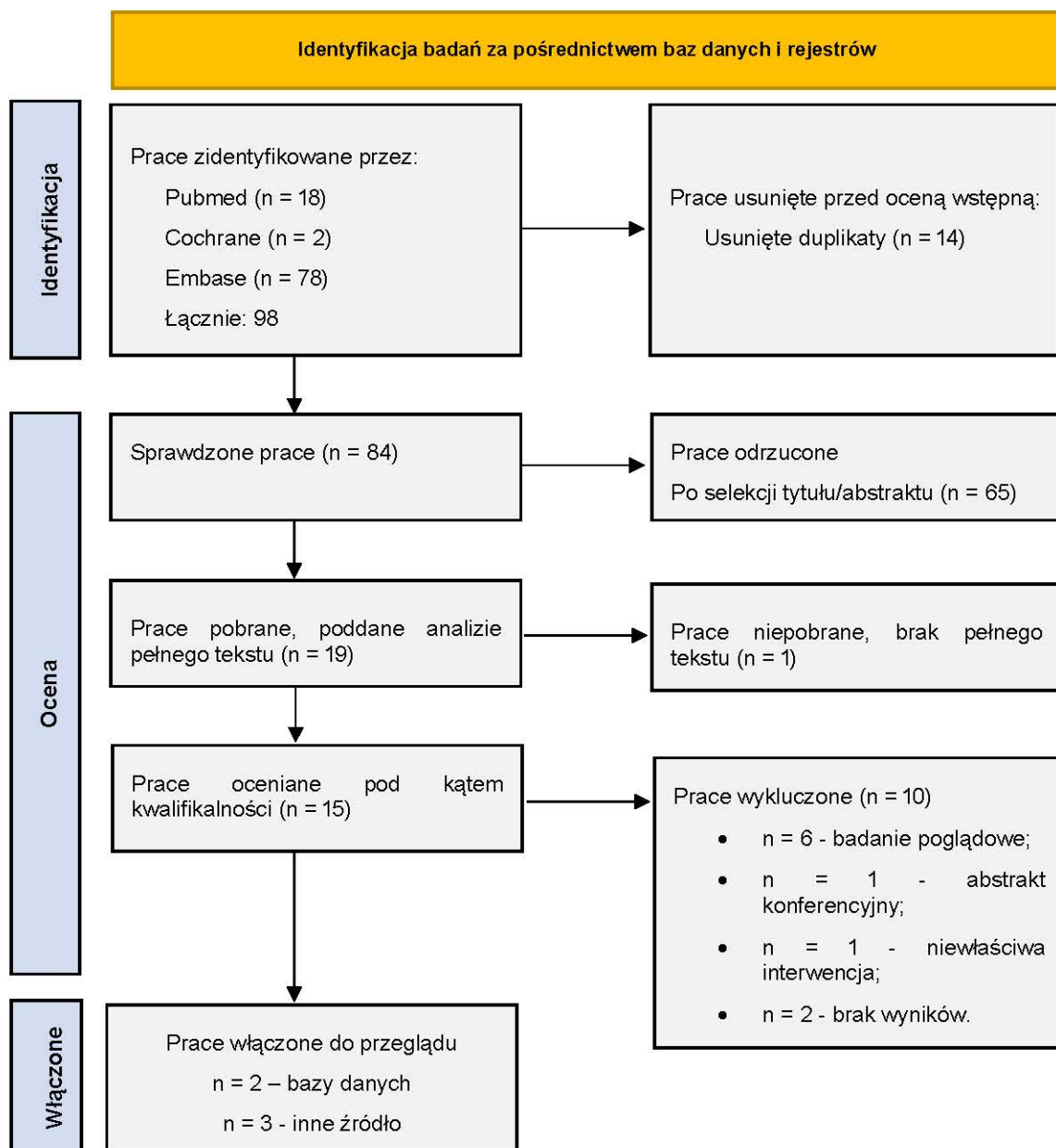
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem włączono:

- PHAROS 2023;
- Plakat konferencyjny do badania PHAROS - Riely 2025;
- Plakat konferencyjny do badania PHAROS - Smit 2024;
- Abstrakt konferencyjny do badania PHAROS - Riely 2024
- Abstrakt konferencyjny do badania PHAROS - Planchard 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

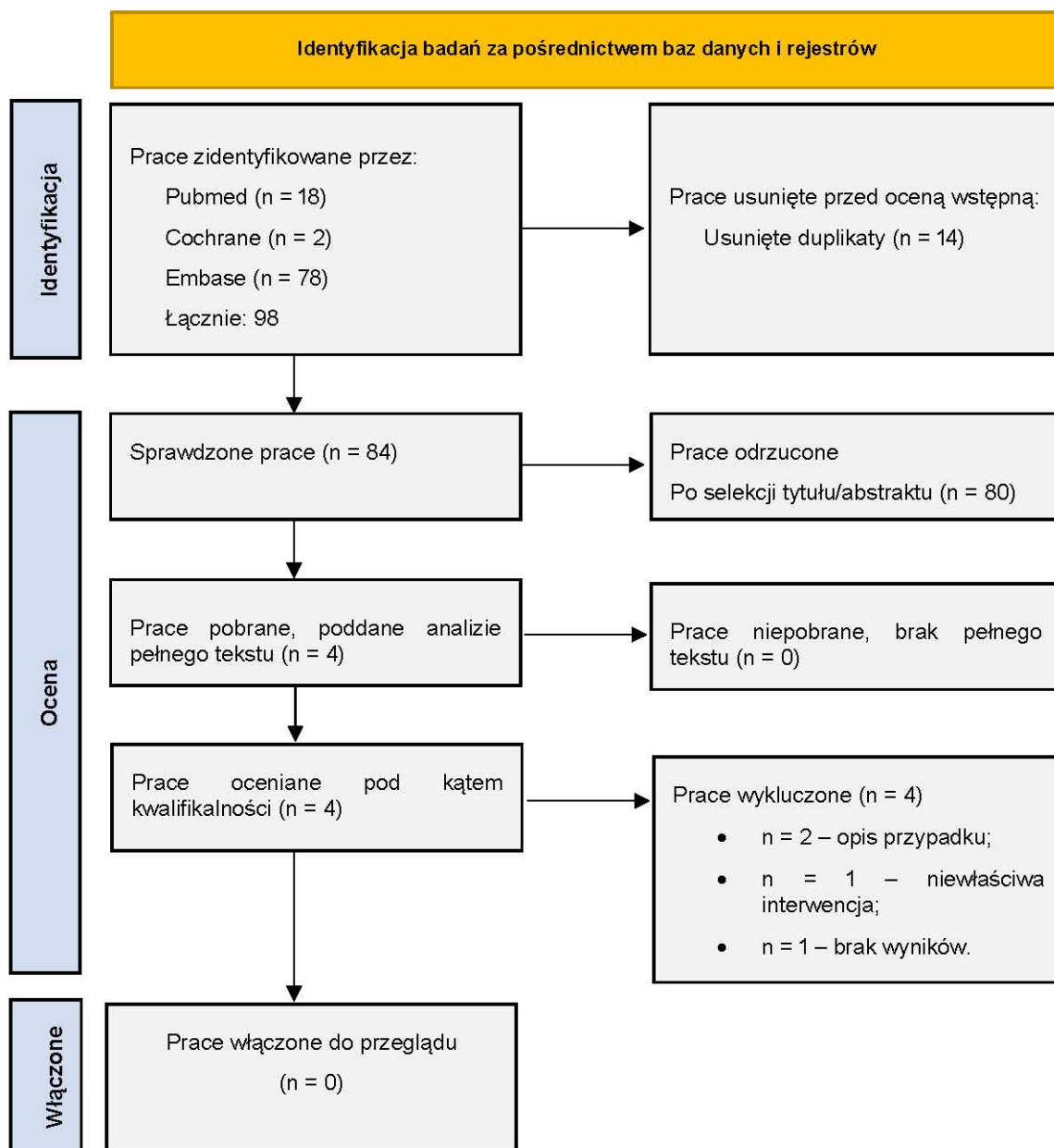
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 98 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.3 Opracowania wtórne

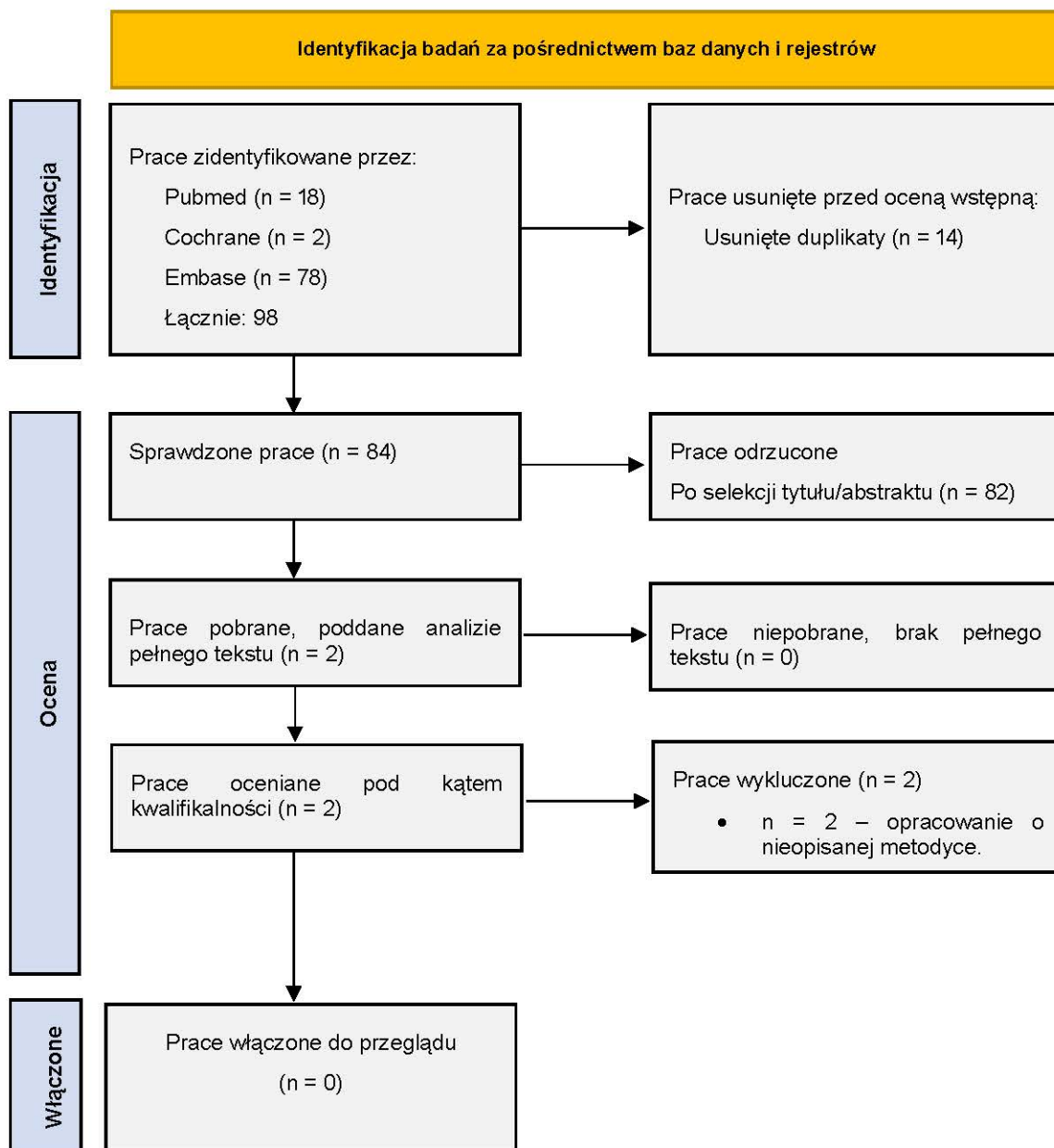
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 98 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.4 Badania dla technologii opcjonalnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność technologii opcjonalnych z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1 429 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 31 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 prace (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 1 obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące zastosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oraz 1 badanie retrospektywne dotyczące zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia oraz immunoterapii w kolejnej linii w analizowanej populacji.

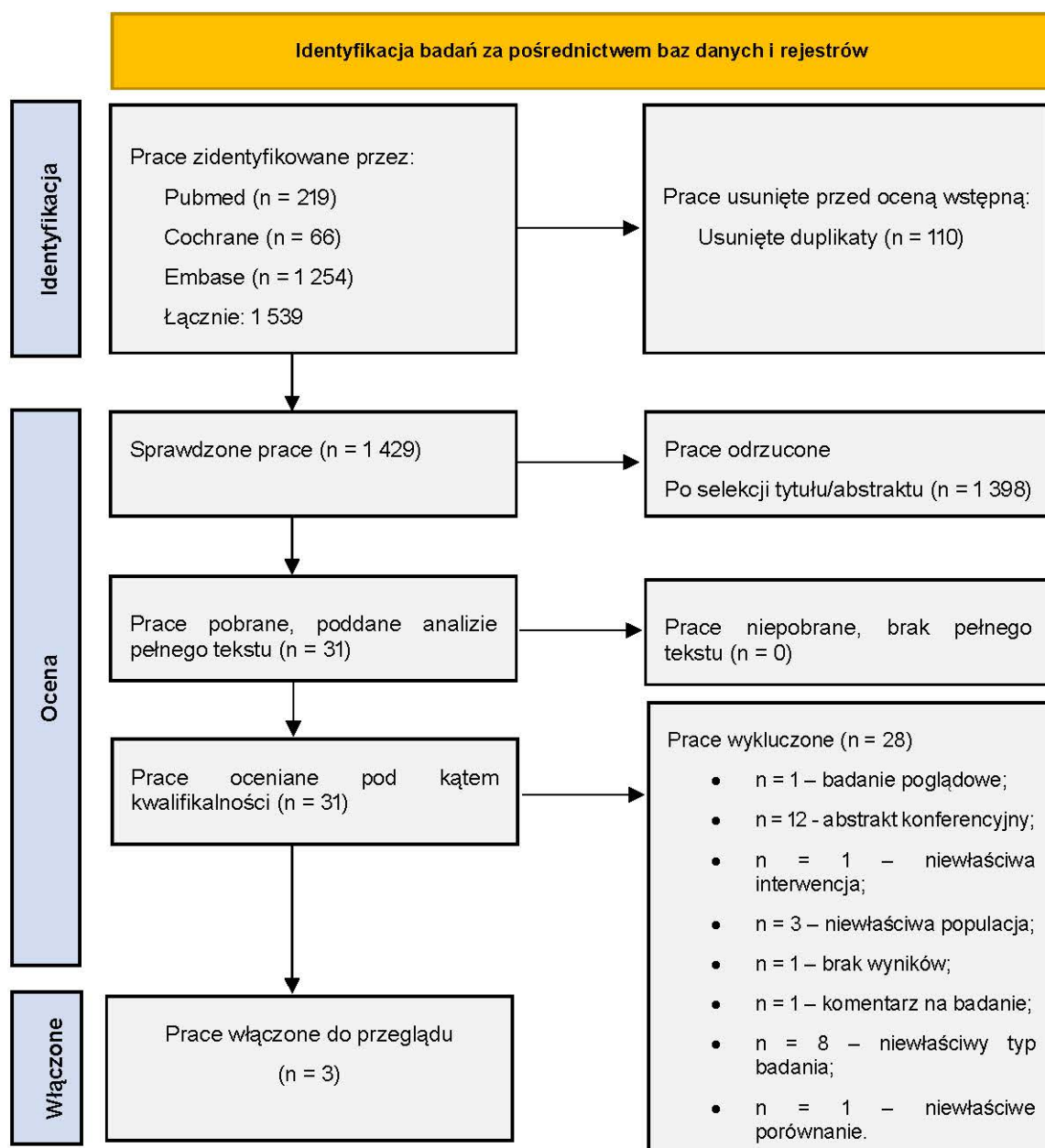
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa technologii opcjonalnych włączono:

- Planchard 2016;
- Planchard 2022;
- FLATIRON.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4Rys. 1.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.2 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 obserwacyjne badania kliniczne oraz 1 badanie retrospektywne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania PHAROS Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Pfizer.	Badanie 2 fazy: Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy Interwencja Enkorafenib i binimetynib Komparator Brak Czas obserwacji Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,2 miesiąca w przypadku enkorafenibu i 8,4 miesiąca w przypadku binimetynibu. Hipoteza Zerowa	Kryteria włączenia - Histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP w stadium IV. - Obecność mutacji BRAFV600E w tkance raka płuca. - Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni lub którzy otrzymali chemioterapię pierwszego rzutu lub leczenie rzutu przeciwciałami anti-PD-1/anti-PD-L1. - Obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. - Wydolność według skali ECOG 0-1. - Prawidłowa funkcja szpiku kostnego. - Prawidłowa funkcja wątroby i nerek. Kryteria wykluczenia - Pacjenci z udokumentowaną obecnością mutacji EGFR, rearanżacji genu ALK oraz ROS1. - Pacjenci, którzy: otrzymali więcej niż jedną linię leczenia systemowego, byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF, - Pacjenci z istotnie zaburzoną funkcją sercowo-naczyniową lub poważnymi chorobami układu krążenia. - Pacjenci z udarem mózgu. - Historia zakrzepicy żyły siatkówki (RVO) lub czynniki ryzyka RVO. - Choroby zwyrodnieniowe siatkówki. - Współistniejące choroby nerwowo-mięśniowe. - Przerzuty do mózgu, choroba opon mózgowo-rdzeniowych. - Zdrowi ochotnicy. Liczba pacjentów N=98 (ITT) Interwencja: n=98 Komparator: brak	Pierwszorzędowy Obiektywny wskaźnik odpowiedzi oceniany wg IRR (ORR IRR) Pozostałe Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) Wskaźnik kontroli odpowiedzi (DCR) Czas trwania odpowiedzi (DOR) Czas do uzyskania odpowiedzi wg IRR Czas do uzyskania odpowiedzi wg IRC Bezpieczeństwo Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania FLATIRON Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals Corporation.	Badanie 2 fazy: Interwencja Dabrafenib + trametynib (dane z badania klinicznego) Komparator Standardowe leczenie (dane z bazy danych Flatiron Health) Czas obserwacji Okres od stycznia 2011 r. do lutego 2020 r. Hipoteza Zerowa	Kryteria włączenia • Rozpoznanie raka płuca. • Zaawansowane stadium choroby (IIIB, IIIC, IVA lub IVB). • Minimum 2 udokumentowane wizyty kliniczne. • Rozpoczęcie jednej z terapii w leczeniu przerzutowym. • Wiek ≥ 18 lat w dniu rozpoczęcia leczenia. • Obecność mutacji BRAF. • Status mutacji BRAF. • Pacjenci nie byli ograniczeni tylko do podtypu BRAFV600E. • Brak mutacji EGFR (wild-type) i negatywny wynik dla fuzji ALK. • Dane o progresji choroby. • Status ECOG 0-2. • Wystarczająca funkcja narządowa. Kryteria wykluczenia • Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK. • Przerzuty do mózgu. • Cięża. • Wirus zapalenia wątroby B lub C. • Ryzyko sercowo-naczyniowe. • Choroby płuc. • Choroby okulistyczne. Liczba pacjentów N=76 (ITT) Interwencja: n=76 Komparator: brak	Pozostałe Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS)
Akronim badania Planchard 2016 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.	Badanie 2 fazy: Interwencja Dabrafenib + trametynib Komparator Brak Czas obserwacji Mediana czasu obserwacji: 11,6 miesięcy. Hipoteza Zerowa	Kryteria włączenia • Wiek ≥ 18 lat. • NDRP z mutacją BRAF V600E w stadium IV. • Udokumentowany postęp choroby nowotworowej. • Maksymalnie trzy wcześniejsze systemowe terapie. • Potwierdzony status mutacji BRAF V600E. • Obecność mierzalnej choroby według kryteriów RECIST v1.1 • Status ECOG ≤ 2. • Przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące. • Adekwatna ilość tkanki nowotworowej do potwierdzenia centralnego. • Odpowiednia funkcja narządów podstawowych. • Wcześniejsze testowanie na mutacje EGFR i ALK. • Pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK, jeśli byli wcześniej leczeni inhibitorami EGFR-TKI lub ALK. Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowy Całkowita odpowiedź oceniana przez badacza (OR) Pozostałe Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Czas trwania odpowiedzi (DOR) Bezpieczeństwo Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Otrzymanie terapii przeciwnowotworowej w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem terapii. - Otrzymanie eksperymentalnego leku przeciwnowotworowego w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem terapii. - Kobiety w ciąży. - Wirus wątroby typu B lub C. - Pacjenci z historią lub objawami ryzyka sercowo-naczyniowego. - Historia choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc. - Historia lub obecne objawy zakrzepu żyły siatkówki. Liczba pacjentów N=57 (ITT) Interwencja: n=57 Komparator: brak	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR - mutacja w genie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*); ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); RECIST v1.1. - międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. *non-small cell lung cancer*); BRAF V600E - mutacja w genie BRAF; IRR - niezależna ocena radiologiczna (ang. *independent radiology review*); OR - całkowita odpowiedź (ang. *overall response*); GCP - dobra praktyka kliniczna (ang. *good clinical practice*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*); MEK - kinaza aktywowana mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ROS1 - mutacja lub rearanżacja genu ROS (ang. *ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase*); IRC - niezależny komitet weryfikacyjny (ang. *independent review committee*); ORR - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); PD-1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-1*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*).

3.3 Ocena jakości informacji

Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE. Ocena badań jednoramiennych wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań jednoramiennych.

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badania retrospektywnego wskazuje na jego wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc z mutacją BRAF

V600E. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym wykorzystanym w niniejszej analizie jest:

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi, zgodnie z oceną IRR (ORR, ang. *objective response rate*).

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję technologiami opcjonalnymi. W związku z powyższym w przypadku następujących technologii wykonano porównania pośrednie:

- pembrolizumab + chemioterapia w 1L,
- terapia immunoonkologiczna w 2L.

Ze względu na dostępność danych i heterogeniczność porównywanych populacji, w ramach porównania pośredniego wykorzystano metodę MAIC. Dzięki zastosowaniu metody MAIC możliwe było zniwelowanie heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji, co przyczynia się do uzyskania bardziej wiarygodnych wyników z tak przeprowadzonego porównania.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od progresji (PFS);
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR).

4.1.1 Porównanie pośrednie - MAIC

4.1.1.1 Pembrolizumab + chemioterapia (1. linia leczenia)

Dopasowane porównanie pośrednie (MAIC) zostało zidentyfikowane jako preferowana metoda porównania pośredniego w celu porównania dwóch badań jednoramiennych PHAROS i FLATIRON.

Względną skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia oceniano porównując dane z dwóch badań:

- PHAROS kohorta 1L - 59 pacjentów;
- FLATIRON kohorta 1L - 34 pacjentów.

Charakterystyka obu populacji, przed i po ważeniu, została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tab. 9. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenib + binimetynib vs pembrolizumab + chemioterapia.

	Oryginalne dane		Dopasowane dane dla PHAROS 1L
Badanie	PHAROS 1L (N=59)	FLATIRON 1L Pembro + chemo (N=34)	
Wiek	68	70	
Płeć - % Mężczyźni	44	59	
ECOG - % ECOG=0	32	29	
Status palenia - % Nigdy	31	6	
Rasa- % Biała	90	79	

*ESS - Szacowana wielkość próby (ang. *Estimated Sample Size*); Pembro - pembrolizumab; chemo - chemioterapia; 1L - 1 linia leczenia.

Przed dopasowaniem zaobserwowano nierównowagę między dwoma badaniami, głównie pod względem płci, statusu palenia i rasy.

Po dopasowaniu wszystkich czynników korygujących charakterystyka ważonej populacji PHAROS była idealnie dopasowana do charakterystyki kohorty FLATIRON. Spowodowało to,

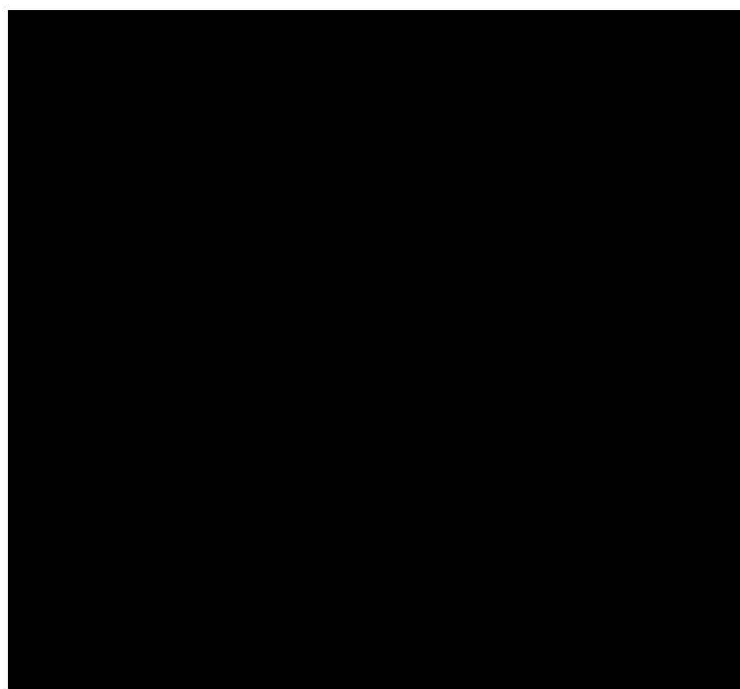
że ważona populacja reprezentowała 31 pacjentów zamiast pierwotnych 59, co było akceptowalne. Analiza ta została uznana za analizę podstawową.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla tej populacji z wykorzystaniem wszystkich czynników korygujących (analiza podstawowa) przedstawiono w poniższych sekcjach.

4.1.1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu.

Rys. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w 1L - analiza podstawowa.



Wykres pokazuje wpływ dostosowania wszystkich czynników na różnicę między PHAROS i FLATIRON. OS było dłuższe w przypadku enkorafenibu i binimetynibu w porównaniu z pembrolizumabem i chemioterapią (wartość log-rank $p < 0,001$ dla danych nieważonych), a różnica ta pozostała znaczna po uwzględnieniu wszystkich czynników korygujących w populacji PHAROS (wartość log-rank $p < 0,001$).

Ważność założenia PH dla porównania enkorafenibu z binimetynibem i pembrolizumabem z chemioterapią była akceptowalna na podstawie wyników testu przeprowadzonego na resztach Schoenfelda (analiza nieważona $p=0,82$, analiza ważona na wszystkich czynnikach korygujących $p=0,66$). Wykres log-log pokazuje krzywe, które układają się równolegle. W oparciu o to i nieistotność wartości p związanych z testem reszt Schoenfelda, uznano za dopuszczalne założenie sytuacji PH.

Wyniki porównania naiwnego i MAIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Przeżycie całkowite (OS) 1L - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią.

OS - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
Porównanie niekorygowane - wyniki nieważone Średni HR 95% CI p	
MAIC - wyniki ważne Średni HR 95% CI p	

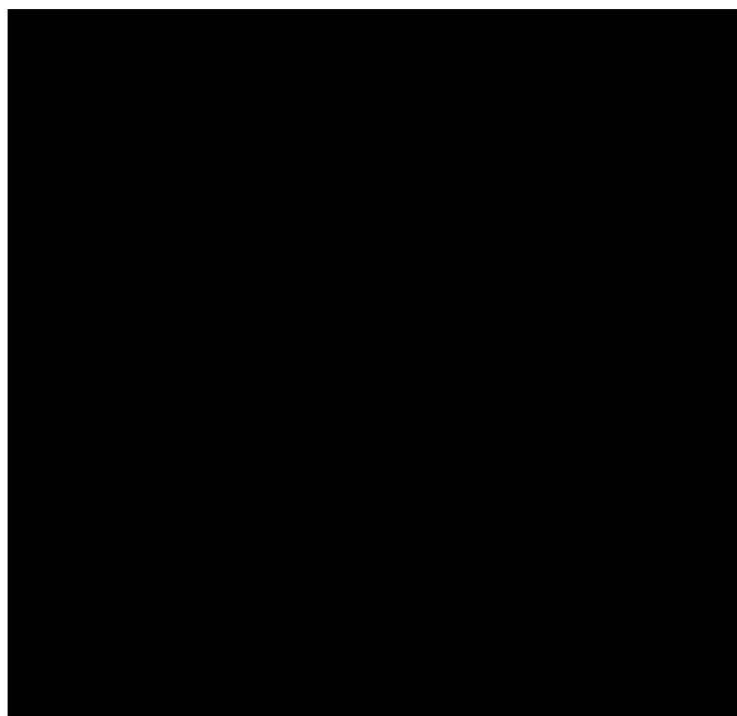
HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Nieskorygowane porównanie wykazało istotną różnicę na korzyść enkorafenibu i binimetynibu. Po uwzględnieniu wszystkich czynników różnica ta była nieco mniejsza, ale nadal istotna statystycznie. Enkorafenib i binimetynib wykazały statystycznie istotne zmniejszenie liczby zgonów o około [redacted] w porównaniu z pembrolizumabem i chemioterapią (skorygowany [redacted]). Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były zgodne z obserwacjami poczynionymi na krzywych Kaplana-Meiera.

4.1.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu.

Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w 1L - analiza podstawowa.



Wykres pokazuje wpływ dostosowania wszystkich czynników na różnicę między PHAROS i FLATIRON. PFS był lepszy w przypadku enkorafenibu i binimetynibu w porównaniu z pembrolizumabem i chemioterapią (wartość log-rank $p < 0,001$ dla danych nieważonych). Dostosowanie wszystkich czynników miało różny wpływ na dwie połowki krzywej PHAROS, ale różnica między terapiami pozostała znacząca (log-rank p-value $p = 0,002$).

Ważność założenia PH dla porównania enkorafenibu z binimetynibem i pembrolizumabem z chemioterapią uznano za akceptowalną na podstawie wyników testu przeprowadzonego na resztach Schoenfelda (analiza nieważona $p = 0,49$, analiza ważona wszystkimi czynnikami korygującymi $p = 0,97$). Wykres log-log pokazuje krzywe o równoległym przebiegu. W oparciu o to i nieistotność wartości p związanych z testem reszt Schoenfelda, uznano za dopuszczalne założenie sytuacji PH.

Wyniki naiwnego porównania oraz analizy MAIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji (PFS) 1L - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią.

PFS - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
Porównanie nekorygowane - wyniki nieważone Średni HR 95% CI p	
MAIC - wyniki ważne Średni HR 95% CI	

PFS - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
p	

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Nieskorygowane porównanie wykazało statystycznie istotną różnicę na korzyść enkorafenibu i binimetynibu. Po uwzględnieniu wszystkich czynników różnica ta była nieco mniejsza, ale nadal istotna statystycznie. Enkorafenib w połączeniu z binimetynibem wykazał statystycznie istotne zmniejszenie progresji choroby o blisko [REDACTED] w porównaniu z pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią (skorygowany [REDACTED]). Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były spójne i zgodne z obserwacjami poczynionymi na krzywych Kaplana-Meiera.

4.1.1.2 Terapia immunoonkologiczna (2. linia leczenia)

Dopasowane porównanie pośrednie (MAIC) zostało zidentyfikowane jako preferowana metoda porównania pośredniego w celu porównania dwóch badań jednoramiennych PHAROS i FLATIRON.

Względną skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z terapią immunoonkologiczną w 2. linii leczenia oceniano porównując dane z dwóch badań:

- PHAROS kohorta 2L - 36 pacjentów;
- FLATIRON kohorta 2L - 42 pacjentów.

W badaniu FLATIRON w leczeniu 2. linii stosowanymi schematami immunoterapii były pembrolizumab (19%), durwalumab (7%), atezolizumab (uwzględniony komparator; 2%), niwolumab (uwzględniony komparator; 71%).

Charakterystyka obu populacji, przed i po ważeniu, została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tab. 12. Populacja w 2. linii leczenia enkorafenib + binimetynib vs terapia immunoonkologiczna.

	Oryginalne dane		Dopasowane dane dla PHAROS 2L
Badanie	PHAROS 2L (N=36)	FLATIRON 2L Immuno (N=42)	[REDACTED]
Wiek	69	68	[REDACTED]
Płeć - % Mężczyźni	53	45	[REDACTED]
ECOG - % ECOG=0	19	12	[REDACTED]
Status palenia - % Nigdy	28	17	[REDACTED]
Rasa- % Biała	89	79	[REDACTED]

*ESS - Szacowana wielkość próby (ang. *Estimated Sample Size*); Immuno - immunoonkologia; 2L - 2 linia leczenia.

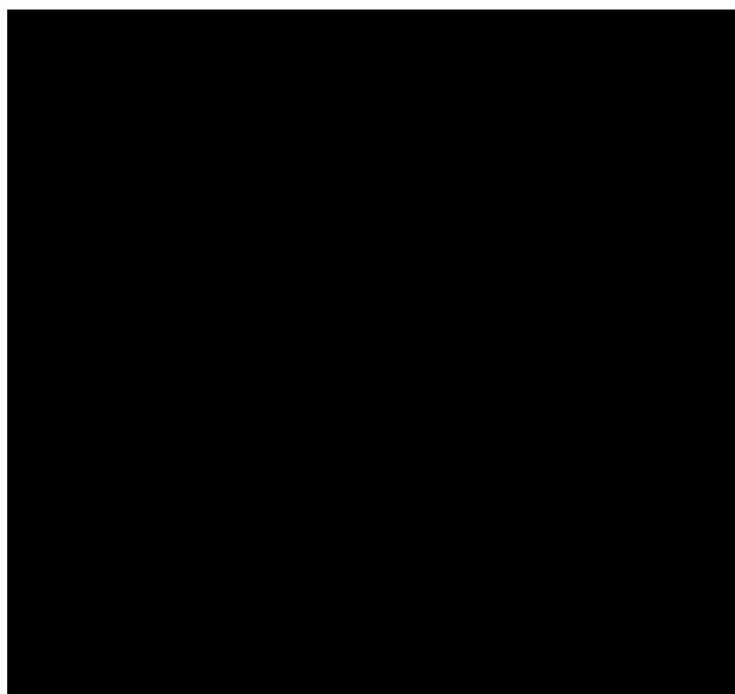
Przed dopasowaniem zaobserwowano nierównowagę między dwoma badaniami, głównie pod względem płci, statusu palenia i rasy.

Po dopasowaniu wszystkich czynników korygujących charakterystyka ważonej populacji PHAROS była idealnie dopasowana do charakterystyki kohorty terapii immunoonkologicznej FLATIRON. W rezultacie uzyskano ważoną populację reprezentującą 27 pacjentów zamiast pierwotnych 36, co było akceptowalne. Analiza ta została uznana za analizę podstawową. W tej analizie przeskalowane wagi wahały się od 0,1 do 2,1, z medianą 0,76. Mediana wagi była stosunkowo bliska 1, a zakres wag uznano za akceptowalny, dlatego dopasowanie uznano za zadowalające.

4.1.1.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu.

Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w 2L - analiza podstawowa.



Wykres pokazuje wpływ dostosowania wszystkich czynników na różnicę między PHAROS a kohortą terapii immunoonkologicznej FLATIRON. OS był istotnie lepszy w przypadku enkorafenibu i binimetynibu w porównaniu z terapią immunoonkologiczną (wartość log-rank $p=0,041$ dla danych nieważonych). Wpływ dostosowania wszystkich czynników był minimalny. Krzywa OS dla ważonej populacji PHAROS była niemal identyczna z krzywą bez dostosowania, z wyjątkiem spadku pod koniec okresu obserwacji (log-rank p-value w porównaniu do FLATIRON, $p=0,096$).

Ważność założenia PH dla porównania enkorafenibu z binimetynibem i terapią immunoonkologiczną została uznana za akceptowalną na podstawie wyników testu przeprowadzonego na resztach Schoenfelda (analiza nieważona $p=0,12$, analiza ważona na wszystkich czynnikach korygujących $p=0,08$). Wykres log-log pokazuje krzywe, które są

globalnie równoległe lub układają się równoległe. Na podstawie tego i nieistotnych wartości p związanych z testem reszt Schoenfelda uznano, że można przyjąć sytuację PH.

Wyniki porównania naiwnego i MAIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Przeżycie całkowite (OS) w 2L - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna.

OS - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
Porównanie niekorygowane - wyniki nieważone	
Średni HR	
95% CI	
p	
MAIC - wyniki ważone	
Średni HR	
95% CI	
p	

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

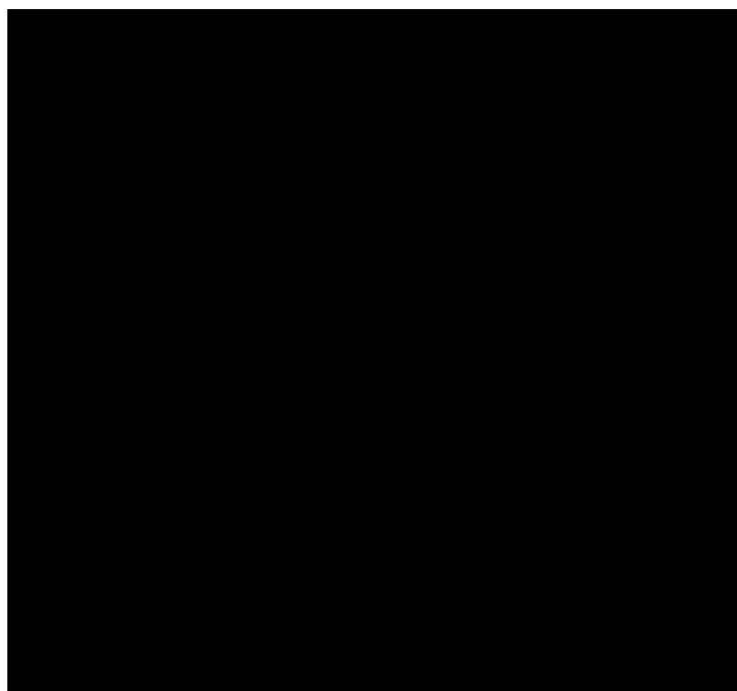
Nieskorygowane porównanie wykazało istotną różnicę na korzyść enkorafenibu i binimetynibu.

Po uwzględnieniu wszystkich czynników różnica ta była nieco mniejsza. Enkorafenib plus binimetynib wykazał nieistotne statystycznie zmniejszenie liczby zgonów o [redacted] w porównaniu z terapią immunoonkologiczną (skorygowany [redacted]). Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były zgodne z obserwacjami poczynionymi na krzywych Kaplana-Meiera.

4.1.1.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu.

Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w 2L - analiza podstawowa.



Wykres pokazuje wpływ dostosowania wszystkich czynników na różnicę między PHAROS a kohortą terapii immunoonkologicznej FLATIRON. PFS był istotnie lepszy w przypadku enkorafenibu i binimetynibu w porównaniu z terapią immunoonkologiczną (log-rank p-value $p=0,01$ dla danych nieważonych). Wpływ dostosowania wszystkich czynników jest ograniczony. Różnica między badaniami została ogólnie zmniejszona przez ważenie populacji PHAROS, z różnym wpływem na różne części krzywych i pozostała znacząca (log-rank p-value $p=0,03$).

Prawidłowość założenia PH dla porównania enkorafenibu z binimetynibem z terapią immunoonkologiczną została uznana za akceptowalną w modelu nieskorygowanym oraz za graniczną w modelu skorygowanym o wszystkie czynniki na podstawie wyników testu przeprowadzonego na resztach Schoenfelda (analiza nieważona $p=0,11$, analiza ważona o wszystkie czynniki korygujące $p=0,08$). Wykres log-log pokazuje krzywe, które są globalnie równoległe, ale następnie bardzo nieznacznie zbliżają się do siebie w czasie. Na tej podstawie uznano, że można przyjąć sytuację PH.

Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w 2L - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna.

PFS - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
Porównanie niekorygowane - wyniki nieważone Średni HR 95% CI p	
MAIC - wyniki ważne Średni HR	

PFS - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna	Wszystkie czynniki korygujące (analiza podstawowa)
95% CI	
p	

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Nieskorygowane porównanie wykazało istotną różnicę na korzyść enkorafenibu i binimetynibu.

Po uwzględnieniu wszystkich czynników różnica ta była nieco mniejsza, ale nadal istotna statystycznie. Enkorafenib plus binimetynib wykazały statystycznie istotne zmniejszenie progresji choroby lub zgonu o [] w porównaniu z terapią immunoonkologiczną (skorygowany []). Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były zgodne z obserwacjami poczynionymi na krzywych Kaplana-Meiera.

4.1.1.3 Chemioterapia (1. Linia)

Dane z badania FLATIRON wykorzystane do niniejszej analizy obejmują pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego NDRP w okresie od stycznia 2011 r. do lutego 2020 r., z dowodami dodatniej mutacji BRAF (nie ograniczonej do podtypu V600E) i spełniających kryteria włączenia do badania NCT01336634.

Kohorta chemioterapii pierwszego rzutu obejmuje 64 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na karboplatynie (91%) lub cisplatynie (9%).

Względną skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z chemioterapią w 1. linii leczenia oceniano porównując dane z dwóch badań:

- PHAROS kohorta 1L - 59 pacjentów;
- FLATIRON kohorta 1L - 64 pacjentów.

4.1.1.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu. Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były spójne i solidne.

Wyniki porównania naiwnego i MAIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenibem + binimetynibem vs chemioterapia.

OS - enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia	Wszystkie czynniki korygujące
Wyniki nieskorygowane	
Średni HR	
95% CI	
Wyniki skorygowane	

OS - enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia	Wszystkie czynniki korygujące
Średni HR 95% CI	

Pośrednie porównanie opiera się na MAIC danych populacji 1. linii PHAROS (data odcięcia z kwietnia 2024 r.) i opublikowanych danych FLATIRON z uwzględnieniem wszystkich czynników korygujących.

Porównanie nieskorygowane wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść enkorafenibu z binimetynibem. Po dostosowaniu do wszystkich czynników różnica zwiększyła się i nadal była istotna statystycznie. Enkorafenib z binimetynibem wykazał statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o [] w porównaniu do leczenia chemioterapią ([]).

4.1.1.3.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) w obu analizowanych badaniach zostały przedstawione poniżej, uwzględniając wartości przed zastosowaniem ważenia oraz po jego przeprowadzeniu. Wyniki zarówno nieskorygowanych, jak i skorygowanych modeli były spójne i solidne.

Wyniki porównania MAIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenibem + binimetynibem vs chemioterapia.

PFS - enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia	Wszystkie czynniki korygujące
Wyniki nieskorygowane	
Średni HR 95% CI	
Wyniki skorygowane	
Średni HR 95% CI	

Pośrednie porównanie opiera się na MAIC danych populacji 1. linii PHAROS (data odcięcia z kwietnia 2024 r.) i opublikowanych danych FLATIRON z uwzględnieniem wszystkich czynników korygujących.

Porównanie nieskorygowane wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia enkorafenibem z binimetynibem. Po dostosowaniu do wszystkich czynników różnica ta nieznacznie się zwiększyła i nadal była istotna statystycznie. Enkorafenib z binimetynibem wykazał istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby o ponad [] w porównaniu do leczenia chemioterapią ([]).

4.1.2 Dabrafenib + trametynib (2. i kolejne linie leczenia)

Nie było możliwe przeprowadzenie rzetelnego pośredniego porównania w 2. lub dalszej linii leczenia z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu na podstawie danych z badania Planchard 2016 (NCT01336634/113928 - Kohorta B), z następujących powodów:

- populacje pacjentów są różne: w badaniu PHAROS uwzględniono 39 pacjentów, z czego 36 pacjentów (92%) było leczonych w 2. linii, a 3 pacjentów w późniejszych liniach (>2L). Natomiast w kohorcie B badania NCT01336634/113928 uwzględniono 57 pacjentów, z czego tylko 38 pacjentów (67%) było leczonych w 2. linii, a 33% w liniach

>2L. Ponieważ w badaniu PHAROS było jedynie 3 pacjentów leczonych w 3. lub późniejszej linii, dostosowanie analizy do tej zmiennej skutkowałoby zbyt dużą heterogenicznością wag oraz zbyt małą efektywną liczebnością próby - pacjenci leczeni w 3L+ zostaliby nadmiernie dociążeni i w istotnym stopniu wpłynęliby na wyniki;

- dodatkowo dostępne były jedynie dane zagregowane z badania NCT01336634/113928 - Kohorta B (brak danych z rozbiem na linie leczenia).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy skuteczności w sposób bezpośredni lub pośredni, zastosowano zestawienie wyników z badania PHAROS z wynikami z badania Planchard 2022.

W badaniu Planchard 2022 przedstawiono ORR, DoR, PFS oraz OS dla terapii dabrafenibu + trametynibu. Wyniki te zestawiono z wynikami dla grupy interwencji z badania PHAROS. DoR, PFS oraz OS w badaniu PHAROS są numerycznie większe od tych raportowanych w badaniu Planchard 2022. Wartości ORR w badaniu PHAROS są numerycznie mniejsze od tych raportowanych w badaniu Planchard 2022. Wyniki zestawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zestawienie wyników dla porównania dabrafenib+trametynib vs enkorafenib+ binimetynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia.

Punkt końcowy	Dabrafenib+trametynib	Enkorafenib+binimetynib
ORR ocena IRR; % (95% CI)	63,2 (49,3, 75,6)	46 (30; 63)
DoR ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	12,6 (5,8, 26,2)	16,7 (7,4; NE)
PFS ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	8,6 (5,2, 16,8)	9,3 (6,2; 24,8)
OS; mediana miesięcy (95% CI)	18,2 (14,3; 28,6)	22,7 (14,1; 32,2)

*dane pochodzą z publikacji Riely 2025.

IRR - niezależna ocena radiologiczna (ang. independent radiology review); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response).

4.2 Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane (3 i 4 stopnia),
- poważne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

4.2.1 Enkorafenib + binimetynib - badanie PHAROS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badania PHAROS. Analiza bezpieczeństwa (w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) i poważne zdarzenia niepożądane) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- nudności (50% pacjentów),

- biegunka (43%),
- zmęczenie (32%).

Wyniki badania PHAROS pokazują, że enkorafenib plus binimetynib wykazywał znaczące korzyści kliniczne i akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z tym obserwowanym w zatwierdzonym wskazaniu w czerniaku. Dabrafenib w połączeniu z trametynibem wiąże się z większą częstością występowania gorączki niż zaobserwowano w przypadku enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w tym badaniu.

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane - zestawienie wyników.

Zdarzenie niepożądane	Enkorafenib + binimetynib (N=98)		
	Jakiegokolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia
Jakiegokolwiek zdarzenie (TRAE)	92 (94)	37 (38)	3 (3)
Nudności	49 (50)	3 (3)	0
Biegunka	42 (43)	4 (4)	0
Zmęczenie	31 (32)	2 (2)	0
Wymioty	28 (29)	1 (1)	0
Anemia	18 (18)	3 (3)	0
Niewyraźne widzenie	17 (17)	1 (1)	0
Zaparcia	13 (13)	0	0
Podwyższony poziom ALT	12 (12)	5 (5)	0
Podwyższony poziom AST	12 (12)	7 (7)	0
Świąd	12 (12)	0	0
Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	11 (11)	0	0
Obrzęk obwodowy	11 (11)	0	0
Ból brzucha	10 (10)	0	0
Łysienie	10 (10)	0	0
Astenia	10 (10)	3 (3)	0
Suchość skóry	10 (10)	0	0

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*).

4.2.2 Dabrafenib + trametynib

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa w sposób bezpośredni lub pośredni, zestawiono wyniki z badania PHAROS z wynikami z badania Planchard 2022. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane były w ogólnych populacjach bez rozbicia na pacjentów wcześniej leczonych lub nie.

Występowanie zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obu stosowanych terapiach. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały nudności, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny.

Tab. 19. Zdarzenia niepożądane - zestawienie wyników.

Zdarzenie niepożądane	Enkorafenib + binimetynib (N=98)			Dabrafenib + trametynib (N=93)		
	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia
Jakikolwiek zdarzenie	92 (94)	37 (38)	3 (3)	92 (99)	51 (55)	9 (10)
Nudności	49 (50)	3 (3)	0	46 (49)	0	0
Biegunka	42 (43)	4 (4)	0	34 (37)	2 (2)	0
Zmęczenie	31 (32)	2 (2)	0	26 (28)	3 (3)	0
Wymioty	28 (29)	1 (1)	0	38 (41)	3 (3)	0
Anemia	18 (18)	3 (3)	0	18 (19)	4 (4)	1 (1)
Zaparcia	13 (13)	0	0	16 (17%)	0	0
Świąd	12 (12)	0	0	13 (14)	1 (1)	0
Obrzęk obwodowy	11 (11)	0	0	35 (38)	0	0
Ból brzucha	10 (10)	0	0	12 (13)	1 (1)	0
Astenia	10 (10)	3 (3)	0	27 (29)	4 (4)	0
Suchość skóry	10 (10)	0	0	36 (39)	1 (1)	0

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 20) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Braftovi® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 20. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 01.07.2025) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	121
Choroby serca	119
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha i błędnika	35
Choroby endokrynologiczne	32
Choroby oka	507
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	835
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 317
Choroby wątroby i dróg żółciowych	199
Choroby układu odpornościowego	44
Infekcje i choroby pasożytnicze	271
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	930
Odchylenia w parametrach badań	407
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	257
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	279
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	511
Choroby układu nerwowego	425
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	24
Choroby psychiczne	100
Choroby nerek i układu moczowego	216

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	176
Choroby układu rozrodczego i piersi	14
Choroby skóry i tkanki podskórnej	418
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	60
Choroby naczyniowe	121
ŁĄCZNIE	3 227

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Braftovi®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 21).

Tab. 21. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 01.07.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	315
Choroby serca	244
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	10
Choroby ucha i błędnika	126
Choroby endokrynologiczne	76
Choroby oka	929
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 270
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 082
Choroby wątroby i dróg żółciowych	288
Choroby układu odpornościowego	108
Infekcje i choroby pasożytnicze	627
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 691
Odchylenia w parametrach badań	1 041
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	497
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	888
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	831
Choroby układu nerwowego	1 108
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Kwestie związane z produktem	44
Choroby psychiczne	290
Choroby nerek i układu moczowego	417
Choroby układu rozrodczego i piersi	43
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	417
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 247
Zaburzenia społeczne	24
Procedury chirurgiczne i medyczne	279
Choroby naczyniowe	282

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali skali NICE dla badań jednoramiennych.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność wnioskowanej interwencji z uwzględnionymi komparatorami, jak również z brakiem badań umożliwiającym wykonanie klasycznego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy wykonano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dla porównania enkorafenib + binimetynib z pembrolizumabem + chemioterapią i porównania enkorafenib + binimetynib z chemioterapią w 1. linii leczenia oraz enkorafenib + binimetynib z immunoterapią w 2. linii leczenia.

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania dla enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 2. linii leczenia, szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Do dnia 17.06.2025 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem 1 pracę pełnotekstową opisującą kontrolowaną próbę kliniczną. Ponadto, w procesie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 prace pełnotekstowe analizujące skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnych. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych.

Ocena badań jednoramiennych wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań jednoramiennych. Ocena badania retrospektywnego wskazuje na jego wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Porównanie pośrednie (MAIC) vs pembrolizumab + chemioterapia oraz chemioterapia w 1. linii leczenia

Porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść enkorafenibu z binimetynibem w przypadku OS i PFS w porównaniu zarówno z pembrolizumab + chemioterapia oraz chemioterapia. Podsumowanie wyników uzyskanych w ramach tego porównania zamieszczono w Tab. 22.

Tab. 22. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab+chemioterapia i enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia w 1. linii leczenia.

Punkt końcowy	Enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab+chemioterapia [HR (95%CI)]; wartość p	Enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia [HR (95%CI)]; wartość p
OS		
PFS		

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Porównanie pośrednie (MAIC) - terapia immunoonkologiczna w 2. linii leczenia

Porównanie wykazało nieistotną statystycznie różnicę na korzyść enkorafenibu z binimetynibem w przypadku OS oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść enkorafenibu z binimetynibem w przypadku PFS. Podsumowanie wyników uzyskanych w ramach tego porównania zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna w 2. linii leczenia.

Punkt końcowy	Enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna [HR (95%CI)]; wartość p
OS	
PFS	

Zestawienie wyników - dabrafenib + trametynib w II i kolejnej linii leczenia

Terapia dabrafenib + trametynib powoduje numerycznie wyższy odsetek odpowiedzi, natomiast enkorafenib + binimetynib zapewnia numerycznie dłuższe utrzymanie odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite. Podsumowanie wyników uzyskanych w ramach tego zestawienia zamieszczono w Tab. 24.

Tab. 24. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs dabrafenib+trametynib w II i kolejnej linii leczenia.

Punkt końcowy	Dabrafenib+trametynib	Enkorafenib+binimetynib*
ORR ocena IRR; % (95% CI)	63,2 (49,3, 75,6)	46 (30; 63)
DoR ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	12,6 (5,8, 26,2)	16,7 (7,4; NE)
PFS ocena IRR; mediana miesięcy (95% CI)	8,6 (5,2, 16,8)	9,3 (6,2; 24,8)
OS; mediana miesięcy (95% CI)	18,2 (14,3; 28,6)	22,7 (14,1; 32,2)

*dane pochodzą z publikacji Riely 2025.;

IRR - niezależna ocena radiologiczna (ang. *independent radiology review*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Spśród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące kwestie:

- Brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat leczenia z technologiami opcjonalnymi zidentyfikowanymi w APD.
- Brak zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii opcjonalnych. W toku przeszukiwania baza danych zidentyfikowano jedynie badanie retrospektywne (porównanie danych z badania klinicznego z danymi rzeczywistej praktyki), które umożliwiło porównanie wnioskowanej technologii z ograniczoną liczbą zidentyfikowanych technologii opcjonalnych (pembrolizumab+chemioterapii, chemioterapia w 1. linii oraz immunoterapia w 2. linii). W związku z powyższym nie można było wykonać porównania pośredniego w oparciu o wspólny komparator. W celu porównania terapii enkorafenib + binimetynib z wyżej wymienionymi komparatorami wykonano porównanie pośrednie MAIC (vs pembrolizumab + chemioterapia, vs terapia immunoonkologiczna). Porównania pośrednie cechują się niższą wiarygodnością w porównaniu do analiz bezpośrednich. Dzięki zastosowaniu metody MAIC/PSA możliwe było zniwelowanie heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji, co przyczynia się do uzyskania bardziej wiarygodnych wyników z tak przeprowadzonego porównania
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w 2. lub dalszej linii leczenia z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu ze względu na zbyt duże różnice między populacjami. W celu dobrego dopasowania populacji badania PHAROS do populacji badania Planchard 2016, należałoby skorygować czynniki dotyczące linii leczenia, co z kolei skutkowałoby niską efektywną wielkością próby. Mała wartość ESS wskazuje, że wagi są bardzo zmienne z powodu braku nakładania się populacji i że oszacowanie efektu leczenia może być niestabilne. Dostosowanie analizy do tej zmiennej skutkowałoby zbyt dużą heterogenicznością wag oraz zbyt małą efektywną liczebnością próby - pacjenci leczeni w 3L+ zostaliby nadmiernie dociążeni. W związku z powyższym nie przeprowadzono porównania pośredniego vs dabrafenib + trametynib dla $\geq 2L$.
- Brak identyfikacji badań z zakresu efektywności praktycznej dla schematu enkorafenib + binimetynib stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak identyfikacji jakichkolwiek opracowań wtórnych/badań efektywności praktycznej, wynika najprawdopodobniej wczesnego etapu od rejestracji i stosowania terapii - enkorafenib z binimetynibem zostały zatwierdzone przez FDA (październik 2023) i Europejską Agencję Leków (sierpień 2024). Krótki czas od rejestracji do szerokiego wdrożenia ogranicza dostępność danych z codziennej praktyki klinicznej,

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczenia dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić następujące kwestie:

- Ograniczenia dotyczące czynników zakłócających i rozbieżności w populacji dla porównania pośredniego vs dabrafenib + trametynib w ≥ 2 L leczenie - ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa w sposób bezpośredni lub pośredni, zastosowano zestawienie wyników z badania PHAROS z wynikami z badania Planchard 2022 (wyniki dla 2. i kolejnych linii leczenia);
- Brak wyników z zakresu oceny jakości życia pacjentów z badania PHAROS;
- W badaniu FLATIRON raportowane są skumulowane wyniki dla terapii immuno-onkologicznej w 2. linii leczenia. Stosowaną immunoterapię stanowiły pembrolizumab (19%), durwalumab (7%), atezolizumab (uwzględniony komparator; 2%), niwolumab (uwzględniony komparator; 71%). Większość pacjentów stosujących immunoterapię było na terapii, która jest technologią opcjonalną dla wnioskowanej terapii;
- W badaniu FLATIRON pacjenci nie byli ograniczeni tylko do podtypu BRAF V600E;
- Wykonano porównanie pośrednie MAIC dla terapii z badania FLATIRON, które jest retrospektywnym badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej z terapią z badania PHAROS, które jest badaniem jednoramiennym;
- W badaniu FLATIRON nie raportowano wyników analizy bezpieczeństwa, dlatego niemożliwe była ocena bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem + chemioterapią lub chemioterapią w 1. linii oraz immunoterapią w 2. linii leczenia;
- W badaniu PHAROS oraz Planchard 2022 wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane były w ogólnej populacji bez rozbicia na pacjentów wcześniej leczonych lub nie;
- W celu wykonania porównania pośredniego metodą MAIC należy dysponować indywidualnymi danymi z poziomu pacjenta. Ze względu na brak dostępu do takich danych, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki porównania metodą MAIC dostarczone przez wnioskodawcę;
- Badania jednoramienne zidentyfikowane dla wnioskowanej technologii oraz komparatora, nie pozwalają na kompleksową ocenę OS i PFS ze względu na brak ramienia kontrolnego;
- Brak danych z rozbiciem na linie leczenia (2. i kolejne linie) w badaniu Planchard 2016.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Również w toku przeszukiwania stron agencji HTA nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

7.4 Siła dowodów

W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie jednoramienne przedstawiające korzyści kliniczne oraz bezpieczeństwo terapii enkorafenibem z binimetynibem w populacji docelowej. Odnaleziono również 1 badanie jednoramienne dla dabrafenibu z trametynibem w II i kolejnych liniach leczenia oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla pembrolizumabu z chemioterapią w 1. linii leczenia oraz terapii immunoonkologicznej w 2. linii leczenia. W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność wnioskowanej interwencji z uwzględnionymi komparatorami, jak również z brakiem badań umożliwiające wykonanie klasycznego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy wykonano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) dla porównania enkorafenib + binimetynib z pembrolizumabem + chemioterapią w 1. linii leczenia i porównania enkorafenib + binimetynib z chemioterapią w 1. linii leczenia oraz enkorafenib + binimetynib z immunoterapią w 2. linii leczenia. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania dla enkorafenib + binimetynib z dabrafenibem + trametynibem w 2. linii leczenia, szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Ze względu na brak badań kontrolowanych, konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego lub jedynie zestawienia wyników, siłę dowodów należy ocenić jako niską. Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Siła dowodów w skali GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
I linia leczenia, enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią										
OS	2 (jednora mienne i RWE)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)		Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)
PFS	2 (jednora mienne i RWE)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)		Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)
II linia leczenia, enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna										
OS	2 (jednora mienne i RWE)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)		Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)
PFS	2 (jednora mienne i RWE)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)		Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)
II i kolejne linie leczenia, enkorafenib z binimetynibem vs dabrafenib z trametynibem										
OS	2 (jednora mienne)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Dabrafenib z trametynibem mediana miesięcy (95% CI): 18,2 (14,3; 28,6) Enkorafenib z binimetynibem mediana miesięcy (95% CI): 22,7 (14,1; 32,2)	Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)
PFS	2 (jednora mienne)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Dabrafenib z trametynibem mediana miesięcy (95% CI): 8,6 (5,2; 16,8) Enkorafenib z binimetynibem mediana miesięcy (95% CI): 9,3 (6,2; 24,8)	Krytyczna (8)	⊕○○○ (bardzo niska)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
	Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki:	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
ORR	2 (jednora mienne)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Dabrafenib z trametynibem odsetek (95% CI): 63,2 (49,3, 75,6) Enkorafenib z binimetynibem odsetek (95% CI): 46 (30; 63)	Istotna (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
DoR	2 (jednora mienne)	Nie dotyczy (0)	Nie dotyczy (0)	Brak porównania head to head (-1)	Nie dotyczy (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak (0)	Dabrafenib z trametynibem mediana miesięcy (95% CI): 12,6 (5,8, 26,2) Enkorafenib z binimetynibem mediana miesięcy (95% CI): 16,7 (7,4; NE)	Istotna (6)	⊕○○○ (bardzo niska)

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

8 Wnioski

Enkorafenib + binimetinib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. Analiza przeprowadzonych porównań pośrednich (MAIC) wskazuje na przewagę terapii enkorafenib + binimetinib w porównaniu do technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych uzyskano rezultaty wskazujące na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania wnioskowanego schematu leczenia (w tym część tych wyników była istotna statystycznie). Interpretacja wyników powinna być ostrożna, ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z metodyką porównania (porównanie pośrednie). Należy jednak podkreślić, że prezentowane statystyki porównawcze pochodzą zostały uzyskane z wykorzystaniem metodologii MAIC.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że enkorafenib + binimetinib jest stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały nudności, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Wnioskowana technologia

Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [Mesh]	79 740
#2	Carcinoma*, Non-Small-Cell Lung [Text Word]	79 946
#3	Non-Small Cell Lung Cancer [Text Word]	90 663
#4	#1 OR #2 OR #3	110 428
#5	BRAF [Text Word]	26 076
#6	#4 AND #5	1 332
#7	encorafenib [Supplementary Concept]	212
#8	encorafenib [Text Word]	476
#9	#7 OR #8	476
#10	binimetinib [Supplementary Concept]	222
#11	binimetinib [Text Word]	467
#12	#10 OR #11	467
#13	#9 AND #12	290
#14	#6 AND #13	18

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 31.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6 855
#2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	8 321
#3	Non-Small Cell Lung Cancer	17 706
#4	NSCLC	13 309
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	18 809
#6	BRAF	2 043
#7	encorafenib	177
#8	binimetinib	187
#9	#7 AND #8	139
#10	#5 AND #6	141

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	#9 AND #10	2

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 31.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer'	269 745
#2	'b raf kinase'/exp	37 794
#3	#1 AND #2	4 570
#4	'encorafenib'/exp OR 'encorafenib'	2 406
#5	'binimetinib'/exp OR binimetinib	2 899
#6	#4 AND #5	1 654
#7	#3 AND #6	78

Technologie opcjonalne

Identyfikacja badań

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 30.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [Mesh]	79 740
#2	Carcinoma*, Non-Small-Cell Lung [Text Word]	79 946
#3	Non-Small Cell Lung Cancer [Text Word]	90 663
#4	NSCLC [Text Word]	72 389
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	114 950
#6	BRAF [Text Word]	26 076
#7	pembrolizumab [Supplementary Concept]	5 053
#8	pembrolizumab [Text Word]	12 333
#9	#7 OR #8	12 333
#10	atezolizumab [Supplementary Concept]	1 720
#11	atezolizumab [Text Word]	4 519
#12	#10 OR #11	4 519
#13	cemiplimab [Supplementary Concept]	189
#14	cemiplimab [Text Word]	611
#15	#13 OR #14	611
#16	Pemetrexed [Mesh Terms]	2 650
#17	Pemetrexed [Text Word]	4 820
#18	#16 OR #17	4 820

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#19	Cisplatin [Mesh terms]	61 886
#20	Cisplatin [Text Word]	95 034
#21	Carboplatin [Mesh terms]	13 735
#22	Carboplatin [Text Word]	22 366
#23	Oxaliplatin [Mesh terms]	9 241
#24	Oxaliplatin [Text Word]	17 473
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	124 351
#26	#9 AND #18 AND #25	196
#27	Nivolumab [Mesh terms]	6 390
#28	Nivolumab [Text Word]	12 343
#29	#27 OR #28	12 343
#30	Ipilimumab [Mesh terms]	3 408
#31	Ipilimumab [Text Word]	6 625
#32	#30 OR #31	6 625
#33	#29 AND #32 AND #25	129
#34	Paclitaxel [Mesh Terms]	32 977
#35	Paclitaxel [Text Word]	49 296
#36	#34 OR #35	49 296
#37	#15 AND #18 AND #25	4
#38	#15 AND #36 AND #25	12
#39	durvalumab [Supplementary Concept]	921
#40	durvalumab [Text Word]	2 420
#41	#39 OR #40	2 420
#42	tremelimumab [Supplementary Concept]	310
#43	tremelimumab [Text Word]	738
#44	#42 OR #43	738
#45	#41 AND #44 AND #18 AND #25	4
#46	nintedanib [Supplementary Concept]	1 043
#47	nintedanib [Text Word]	2 159
#48	#46 OR #47	2 159
#49	dabrafenib [Supplementary Concept]	967
#50	dabrafenib [Text Word]	2 166
#51	#49 OR #50	2 166
#52	trametinib [Supplementary Concept]	1 157
#53	trametinib [Text Word]	2 788
#54	#52 OR #53	2 788
#55	#51 AND #54	1 399
#56	Docetaxel [Mesh]	13 162
#57	Docetaxel [Text Word]	21 891
#58	#56 OR #57	21 891

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#59	Gemcitabine [Mesh]	13 754
#60	Gemcitabine [Text Word]	23 404
#61	#59 OR #60	23 404
#62	Vinorelbine [Mesh]	2 910
#63	Vinorelbine [Text Word]	4 625
#64	#62 OR #63	4 625
#65	#9 OR #12 OR #15 OR #18 OR #26 OR #33 OR #37 OR #38 OR #45 OR #29 OR #48 OR #55 OR #58 OR #61 OR #64	76 242
#66	#5 AND #6	1 444
#67	#65 AND #66	219

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 30.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6 827
#2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	8 291
#3	Non-Small Cell Lung Cancer	17 654
#4	NSCLC	13 268
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	18 752
#6	BRAF	2 033
#7	pembrolizumab	4 039
#8	atezolizumab	1 761
#9	cemiplimab	220
#10	MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees	969
#11	Pemetrexed	2 918
#12	#10 OR #11	2 918
#13	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6 301
#14	Cisplatin	17 377
#15	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	3 389
#16	Carboplatin	9 527
#17	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	1 890
#18	Oxaliplatin	6 176
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	29 164
#20	#7 AND #12 AND #19	339
#21	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1 055
#22	Nivolumab	3 565
#23	#21 OR #22	3 565
#24	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	617
#25	Ipilimumab	2 139

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#26	#24 OR #25	2 139
#27	#23 AND #26 AND #19	168
#28	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	5 199
#29	Paclitaxel	13 735
#30	#28 OR #29	13 735
#31	#9 AND #12 AND #19	21
#32	#9 AND #30 AND #19	24
#33	durvalumab	1 527
#34	tremelimumab	533
#35	#33 AND #34 AND #12 AND #19	24
#36	nintedanib	834
#37	dabrafenib	328
#38	trametinib	394
#39	#37 AND #38	298
#40	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2 983
#41	Docetaxel	9 110
#42	#40 OR #41	9 110
#43	MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees	2 677
#44	Gemcitabine	7 777
#45	#43 OR #44	7 777
#46	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	713
#47	Vinorelbine	1 983
#48	#46 OR #47	1 983
#49	#7 OR #8 OR #9 OR #12 OR #20 OR #26 OR #31 OR #32 OR #35 OR #23 OR #36 OR #39 OR #42 OR #45 OR #48	27 693
#50	#5 AND #6	141
#51	#49 AND #50	76
#52	#49 AND #50*	66

*Wykluczono przeglądy oraz protokoły.

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 30.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer'	269 680
#2	'b raf kinase'/exp	37 791
#3	#1 AND #2	4 569
#4	'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab	55 044
#5	'atezolizumab'/exp OR atezolizumab	24 107
#6	'cemiplimab'/exp OR cemiplimab	3 134

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	'pemetrexed'/exp OR pemetrexed	23 818
#8	'cisplatin'/exp OR cisplatin	256 756
#9	'carboplatin'/exp OR carboplatin	104 922
#10	'oxaliplatin'/exp OR oxaliplatin	67 810
#11	#8 OR #9 OR #10	361 998
#12	'nivolumab'/exp OR nivolumab	52 319
#13	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab	32 090
#14	#11 AND #12 AND #13	4 202
#15	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel	162 970
#16	#6 AND #7 AND #11	165
#17	#6 AND #15 AND #11	373
#18	'durvalumab'/exp OR durvalumab	15 871
#19	'tremelimumab'/exp OR tremelimumab	5 833
#20	#18 AND #19 AND #7 AND #11	313
#21	'nintedanib'/exp OR nintedanib	7 829
#22	'dabrafenib'/exp OR dabrafenib	9 341
#23	'trametinib'/exp OR trametinib	12 172
#24	#22 AND #23	6 643
#25	#4 AND #7 AND #11	3 078
#26	'docetaxel'/exp OR docetaxel	87 213
#27	'gemcitabine'/exp OR gemcitabine	88 908
#28	'vinorelbine'/exp OR vinorelbine	23 324
#29	#4 OR #5 OR #6 OR #25 OR #14 OR #16 OR #17 OR #20 OR #12 OR #21 OR #24 OR #26 OR #27 OR #28	265 852
#30	#3 AND #29	1 261
#31	#30 AND [embase]/lim	1 254

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Tab. 32. Prace włączone do przeglądu.

Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Wnioskowana technologia		
PHAROS	Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, Johnson M, Gelsomino F, Esper R, Nadal E, Offin M, Provencio M, Clarke J, Hussain M, Otterson GA, Dagogo-Jack I, Goldman JW, Morgenszttern D, Alcasid A, Usari T, Wissel P, Wilner K, Pathan N, Tonkovyd S, Johnson BE. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 Jul 20;41(21):3700-3711.	Otwarte, jednoramienne badanie fazy II.
	Riely GJ, Ahn MJ, Clarke JM, Dagogo-Jack I, Esper R, Felip E, Gelsomino F, Goldman JW, Hussein M, Johnson M, Marrone KA, Morgenszttern D, Nadal E, Negrao MV, Offin M, Provencio M, Ramalingam SS, Roof L, Sanborn RE, Smit EF, Tsao A, Usari T, Alcasid A, Wilner K, Tonkovyd S, Zhang X, Johnson BE. Updated Efficacy and Safety From the Phase 2 PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC—A Brief Report. <i>J Thorac Oncol.</i> 2025 Jun 4:S1556-0864(25)00753-1.	Plakat konferencyjny do badania PHAROS.
	MA06.13 Updated Safety Analysis of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients with BRAF V600e-Mutant Metastatic NSCLC from PHAROS Study Smit, E. et al. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , Volume 19, Issue 10, S77 - S78	Plakat konferencyjny do badania PHAROS.
	LBA56 Updated efficacy and safety from the phase II PHAROS study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC (mNSCLC) Riely, G.J. et al. <i>Annals of Oncology</i> , Volume 35, S1246 - S1247	Abstrakt konferencyjny do badania PHAROS.
	ENCORAFENIB PLUS BINIMETINIB VERSUS DABRAFENIB PLUS TRAMETINIB IN FIRST-LINE FOR PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING BRAF V600E MUTATION: MATCHING ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF PHAROS AND BR113928. Planchard D, Mazieres J, Grouin JM, Le Reun C, Luttenauer H, Boussahoua M, Macabeo B. <i>VALUE IN HEALTH - DECEMBER 2024.</i>	Abstrakt konferencyjny zawierający dopasowane ważenie i porównanie pośrednie (MAIC) - PHAROS vs BR113928.
Dabrafenib + trametynib		
Planchard 2016	Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27283860; PMCID: PMC4993103.	Otwarte, jednoramienne badanie fazy II.
Planchard 2022	Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, Quoix E, Souquet PJ, Barlesi F, Baik C, Villaruz LC, Kelly RJ, Zhang S, Tan M, Gasal E, Santarpia L, Johnson BE. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. <i>J Thorac Oncol.</i> 2022 Jan;17(1):103-115.	Otwarte, jednoramienne badanie fazy II - aktualizacja.
Terapia immunoonkologiczna i chemioterapia		
FLATIRON	Johnson BE, Baik CS, Mazieres J, Groen HJM, Melosky B, Wolf J, Zadeh Vosta Kolaei FA, Wu WH, Knoll S, Ktiouet Dawson M, Johns A, Planchard D. Clinical Outcomes With Dabrafenib Plus Trametinib in a Clinical Trial Versus Real-World Standard of Care in Patients With BRAF-Mutated Advanced NSCLC. <i>JTO Clin Res Rep.</i> 2022 Apr 6;3(5):100324.	Badanie retrospektywne. Porównanie wyników z otwartego, jednoramiennego badania fazy II z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (wnioskowane technologia).

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Boyer 2021	Boyer M, Patel S, Marron T, et al. 456 A phase 1b/2 umbrella study of anti-PD-1 sasanlimab in combination with other therapies for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): The LANDSCAPE 1011 trial in progress. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2021;9:doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.456	Niewłaściwa interwencja.
Chen 2023	Chen Chen, Charles Huang, Min Xu, YouQin Chen, Lanjiao Zhao, Xiaobing Lv, Chen Yang, Yong Hu; Abstract 476: ABM-1310 has significant improved BBB-penetration and intracranial tumor growth inhibition compared to FDA approved BRAF inhibitors. <i>Cancer Res</i> 1 April 2023; 83 (7_Supplement): 476. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-476	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Fareed 2024	Fareed A, Amir N, Ajaz H, Sohail A, Vaid R, Farhat S. Advances in BRAF-targeted therapies for non-small cell lung cancer: the promise of encorafenib and binimetinib. <i>Int J Surg.</i> 2024 Apr 1;110(4):1891-1893. doi: 10.1097/JS9.0000000000001051. PMID: 38215251; PMCID: PMC11020025.	Badanie poglądowe.
Guha 2021	Guha A, Jain P, Fradley MG, Lenihan D, Gutierrez JM, Jain C, de Lima M, Barnholtz-Sloan JS, Oliveira GH, Dowlati A, Al-Kindi S. Cardiovascular adverse events associated with BRAF versus BRAF/MEK inhibitor: Cross-sectional and longitudinal analysis using two large national registries. <i>Cancer Med.</i> 2021 Jun;10(12):3862-3872. doi: 10.1002/cam4.3938. Epub 2021 May 13. PMID: 33982883; PMCID: PMC8209554.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.
Lu 2024	P3.12C.01 BRAF Mutation Diversity and Impact on Clinical Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer Lu, K. et al. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , Volume 19, Issue 10, S341	Brak dostępu do pełnej publikacji.
Parisi 2025	Parisi C, Planchard D. BRAF in non-small cell lung cancer: From molecular mechanisms to clinical practice. <i>Cancer.</i> 2025 Mar 15;131 Suppl 1:e35781. doi: 10.1002/cncr.35781. PMID: 40172088.	Badanie poglądowe.
Riely 2022 (PHAROS)	Riely GJ, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, Alcasid A, Usari T, Wissel PS, Wilner KD, Johnson BE. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. <i>Future Oncol.</i> 2022 Mar;18(7):781-791. doi: 10.2217/fon-2021-1250. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34918546.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Riely 2024	Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, Johnson M, Gelsomino F, Esper R, Nadal E, Offin M, Provencio M, Clarke J, Hussein M, Otterson GA, Dagogo-Jack I, Goldman JW, Morgensztern D, Alcasid A, Usari T, Wissel P, Wilner K, Pathan N, Tonkovyd S, Johnson BE. A plain language summary of the PHAROS study: the combination of encorafenib and binimetinib for people with BRAF V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> 2024;20(16):1047-1055. doi: 10.2217/fon-2023-0859. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38357801; PMCID: PMC11730117.	Badanie poglądowe.
Roskoski 2018	Roskoski R Jr. Targeting oncogenic Raf protein-serine/threonine kinases in human cancers. <i>Pharmacol Res.</i> 2018 Sep;135:239-258. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.013. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30118796.	Badanie poglądowe.
Sforza 2022	Sforza V, Palumbo G, Cascetta P, Carillio G, Manzo A, Montanino A, Sandomenico C, Costanzo R, Esposito G, Laudato F, Damiano S, Forte CA, Frosini G, Farese S, Piccirillo MC, Pascarella G, Normanno N, Morabito A. BRAF Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Oct 5;14(19):4863. doi: 10.3390/cancers14194863. PMID: 36230797; PMCID: PMC9562258.	Badanie poglądowe.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Stinchcombe 2023	Thomas E. Stinchcombe Encorafenib and Binimetinib: A New Treatment Option for BRAFV600E-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO 41, 3679-3681(2023). DOI:10.1200/JCO.23.00983	Badanie poglądowe.

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (technologie opcjonalne).

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Auliac 2019	Auliac, J.B. Bayle, S. Do, P. Legarff, G. Guisier, F. Falchero, Lionel Huchon, E. Quéré, G. Jeannin, G. Doubre, H. Baud, M. Hobeika, J.Chouaid, C. P2.14-65 Efficacy of Dabrafenib Plus Trametinib Combination in Patients with BRAF V600E-Mutant NSCLC in Real World Setting Journal of Thoracic Oncology	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Auliac 2020	Auliac JB, Bayle S, Do P, Le Garff G, Roa M, Falchero L, Huchot E, Quéré G, Jeannin G, Métivier AC, Hobeika J, Guisier F, Chouaid C. Efficacy of Dabrafenib Plus Trametinib Combination in Patients with BRAF V600E-Mutant NSCLC in Real-World Setting: GFPC 01-2019. Cancers (Basel). 2020 Dec 2;12(12):3608.	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Dudnik 2019	Dudnik E, Bar J, Peled N, Bshara E, Kuznetsov T, Cohen AY, Shochat T, Nechushtan H, Onn A, Agbarya A, Moskovitz M, Keren S, Popovits-Hadar N, Urban D, Mishaeli M, Rabinovich NM, Brenner R, Zer A, Rotem O, Roisman LC, Wollner M; Israel Lung Cancer Group. Efficacy and Safety of BRAF Inhibitors With or Without MEK Inhibitors in BRAF-Mutant Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Findings From a Real-Life Cohort. Clin Lung Cancer. 2019 Jul;20(4):278-286.e1.	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Fan 2022	Y. Fan, Z. Jianying, Z. Yuanyuan, Y. Yan, Y. Nong, L. Juan, et al. EP08.02-052 Safety and Efficacy of Dabrafenib Plus Trametinib in Chinese Patients With BRAF V600E- Mutation Positive Metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2022 Vol. 17 Issue 9 Pages S423	Niewłaściwa populacja; skumulowane wyniki dla pacjentów leczonych w I i kolejnych liniach leczenia.
Fan 2024	Fan Y, Zhou J, Zhao Y, Yu Y, Yang N, Li J, Wang J, Zhao J, Wang Z, Chen J, Zhu T, Li H, Passos VQ, Bury-Maynard D, Zhang L. Efficacy, safety, and quality of life of dabrafenib plus trametinib treatment in Chinese patients with BRAFV600E mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2024 Dec 31;13(12):3382-3391.	Niewłaściwa populacja; skumulowane wyniki dla pacjentów leczonych w I i kolejnych liniach leczenia.
Jia 2023	B. Jia, J. Zhao, B. Jin, F. Zhang, S. Wang, L. Zhang, et al. 36P Prevalence, clinical characteristics, and treatment outcomes of patients with BRAF-mutated advanced NSCLC in China: A real-world multi-center study. Journal of Thoracic Oncology 2023 Vol. 18 Issue 4 Pages S61	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Jia 2025	Jia B, Wang S, Zhang F, Wang Z, An T, Wang Y, Zhuo M, Li J, Yang X, Chen H, Chi Y, Wang J, Zhai X, Nuersulitan R, Wang X, Tai Y, Liu Y, Guan G, Zhao Y, Wang Y, Zhang M, Liu X, Lu L, Li H, Wang Y, Shen F, Liu Z, Wang Z, Man L, Zhang J, Shi M, Li Y, Jiang C, Yan J, Jin X, Jin B, Zhao J. Prevalence, genetic variations and clinical outcomes of BRAF-V600 mutated advanced NSCLC in China: a retrospective real-world multi-centre study. EBioMedicine. 2025 Apr;114:105652.	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Kanakamedala 2020	H. Kanakamedala, W. H. Wu, I. S. Souef, F. Asad Zadeh Vosta Kolaei, S. Zhang, A. Johns, et al. PCN16 External Control Analysis of Overall Survival in BRAFV600 Mutated Metastatic NSCLC: Comparing Single-Arm Dabrafenib+Trametinib Clinical Trial Outcomes with Real-World Standards of Care. Value in Health 2020 Vol. 23 Pages S423	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników nowszych niż w publikacji głównej włączonej do niniejszej analizy.
Planchard 2016 abstrakt	David Planchard et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BR113928)... JCO 34, 107-107(2016). DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.107	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników nowszych niż w publikacji głównej włączonej do niniejszej analizy.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Planchard 2017	Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Oct;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919011.	Otwarte, jednoramienne badanie fazy II.
Planchard 2017 abstrakt	Phase 2 trial (BRF113928) of dabrafenib (D) plus trametinib (T) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) D. Planchard, E.F. Smit, H.J.M. Groen, J. Mazieres, B. Besse, A. Helland, V. Giannone, A. D'Amelio, P. Zhang, B. Mookerjee, B. Johnson. 10.1093/annonc/mdx440.054	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników nowszych niż w publikacji głównej włączonej do niniejszej analizy.
Planchard 2017b	David Planchard 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 BRF113928 study.. <i>JCO</i> 35, 9075-9075(2017). DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników nowszych niż w publikacji głównej włączonej do niniejszej analizy.
Planchard 2020 abstrakt	David Planchard et al. Updated overall survival (OS) and genomic analysis from a single-arm phase II study of dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutant (Mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).. <i>JCO</i> 38, 9593-9593(2020). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9593	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników nowszych niż w publikacji głównej włączonej do niniejszej analizy.
Poma 2019	Poma, A., et al., P1.04-66 The Percentage of PD-L1 Besides 50% Positivity Predicts Objective Response to Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 2019. 14(10): p. S466-S467	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu.
Qu 2022	Qu J, Shen Q, Li Y, Kalyani FS, Liu L, Zhou J, Zhou J. Clinical Characteristics, Co-Mutations, and Treatment Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With the BRAF-V600E Mutation. <i>Front Oncol.</i> 2022 Jun 22;12:911303. doi: 10.3389/fonc.2022.911303. PMID: 35814395; PMCID: PMC9257040.	Niewłaściwy typ badania. Badanie retrospektywne, obserwacyjne.
Saijo 2018	Saijo, N., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer in Our Institution: A Retrospective Study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 2018. 13(10): p. S900. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.1647	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu.
Sasane 2017	Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic NSCLC: an Adjusted Indirect Comparison Sasane, M. et al. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , Volume 12, Issue 11, S1555 - S1556	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Schadendorf 2021	Schadendorf D, Robert C, Dummer R, Flaherty KT, Tawbi HA, Menzies AM, Banerjee H, Lau M, Long GV. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. <i>Eur J Cancer.</i> 2021 Aug;153:234-241. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.005. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34225229.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Shimoi 2024	Shimoi T, Sunami K, Tahara M, Nishiwaki S, Tanaka S, Baba E, Kanai M, Kinoshita I, Shirota H, Hayashi H, Nishida N, Kubo T, Mamesaya N, Ando Y, Okita N, Shibata T, Nakamura K, Yamamoto N. Dabrafenib and trametinib administration in patients with BRAF V600E/R or non-V600 BRAF mutated advanced solid tumours (BELIEVE, NCCH1901): a multicentre, open-label, and single-arm phase II trial. <i>EclinicalMedicine.</i> 2024 Feb 2;69:102447. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102447. PMID: 38333370; PMCID: PMC10850114.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Tai 2023	Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Dabrafenib Plus Trametinib Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Treatment-Naïve Metastatic BRAF V600 Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Tai, T.A. et al. <i>Value in Health</i> , Volume 26, Issue 12, S49. Accession Number: CN-02650612 DOI: 10.1016/j.jval.2023.09.269	Niewłaściwe porównanie. MAIC dostosowany do porównania dabra + trame (NCT01336634) vs ramię Pembro + PDC z badania KEYNOTE-189.
Tan 2019	Tan I, Stinchcombe TE, Ready NE, Crawford J, Datto MB, Nagy RJ, Lanman RB, Gu L, Clarke JM. Therapeutic outcomes in non-small cell lung cancer with BRAF mutations: a single institution, retrospective cohort study. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2019 Jun;8(3):258-267. doi: 10.21037/tlcr.2019.04.03. PMID: 31367539; PMCID: PMC6626861.	Niewłaściwa interwencja. Brak dokładnej informacji na temat stosowanej immunoterapii.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tian 2024	Tian T, Li Y, Li J, Xu H, Fan H, Zhu J, Wang Y, Peng F, Gong Y, Du Y, Yan X, He X, Cali Daylan AE, Pircher A, Neibart SS, Okuma Y, Hong MH, Huang M, Lu Y. Immunotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring oncogenic driver alterations other than EGFR: a multicenter real-world analysis. Transl Lung Cancer Res. 2024 Apr 29;13(4):861-874. doi: 10.21037/tlcr-24-116. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38736501; PMCID: PMC11082706.	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Vieira 2022	Vieira, M., et al., Characterization and first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer with and without BRAF mutations in the US. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy, 2022. 28(10): p. S16.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Wiesweg 2024	Wiesweg M, Alaffas A, Rasokat A, Saalfeld FC, Rost M, Assmann C, Herster F, Hilbrandt M, Griesinger F, Kron A, Roepert J, Glanemann F, Kropf-Sanchen C, Reck M, Kulhavy J, Stenzinger A, Wolf J, Sebastian M, Schuler M, Wermke M, Frost N, Kopp HG, Christopoulos P, Scheffler M. Treatment Sequences in BRAF-V600-Mutated NSCLC: First-Line Targeted Therapy Versus First-Line (Chemo-) Immunotherapy. J Thorac Oncol. 2025 May 8:S1556-0864(25)00706-3. doi: 10.1016/j.jtho.2025.04.016. Epub ahead of print. PMID: 40345491.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.
Yau 2020	Yau, E.H., BRAF V600E mutant, PD-L1 TPS 90% NSCLC: 1st line treatment with targeted therapy. Precision Cancer Medicine, 2021. 4(March). doi: 10.21037/pcm-2020-mnslc-06	Komentarz na badanie.
Yuan 2023	EP06.03-21 Usefulness of Immunohistochemistry for the Detection of BRAFV600E in Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Study in China P. Yuan, L. Wang, X. Gao, J. Hou, R. Huang, M. Qi, C. Guo, X. Xue, J. Ying	Niewłaściwy typ badania. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii, dla której zidentyfikowano badanie kliniczne.
Zarogoulidis 2021	Zarogoulidis P, Hohenforst-Schmidt W, Huang H, Zhou J, Wang Q, Wang X, Xia Y, Ding Y, Bai C, Kosmidis C, Sapalidis K, Sardeli C, Tsakiridis K, Zaric B, Kovacevic T, Stojic V, Sarcev T, Bursac D, Kukic B, Baka S, Athanasiou E, Hatzibougias D, Michalopoulou-Manoloutsou E, Petanidis S, Drougas D, Drevelegas K, Paliouras D, Barbetakis N, Vagionas A, Freitag L, Lallas A, Boukovinas I, Petridis D, Ioannidis A, Matthaios D, Romanidis K, Karapantou C. Intratumoral Treatment with Chemotherapy and Immunotherapy for NSCLC with EBUS-TBNA 19G. J Cancer. 2021 Mar 5;12(9):2560-2569. doi: 10.7150/jca.55322. PMID: 33854617; PMCID: PMC8040712.	Badanie poglądowe.
Zhang 2021	P90.01 Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations Zhang, M. et al. Journal of Thoracic Oncology, Volume 16, Issue 3, S695	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Goodwin 2024	Goodwin K, Orbaugh K, Duncan K, Stumpf E. Optimizing Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic NSCLC With Encorafenib and Binimetinib: A Practical Resource for Advanced Practice Providers. J Adv Pract Oncol. 2024 Sep 12:1-17. doi: 10.6004/jadpro.2024.15.8.16. Epub ahead of print. PMID: 39802524; PMCID: PMC11715468.	Opis przypadku.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Jia 2025	Jia B, Wang S, Zhang F, Wang Z, An T, Wang Y, Zhuo M, Li J, Yang X, Chen H, Chi Y, Wang J, Zhai X, Nuersulitan R, Wang X, Tai Y, Liu Y, Guan G, Zhao Y, Wang Y, Zhang M, Liu X, Lu L, Li H, Wang Y, Shen F, Liu Z, Wang Z, Man L, Zhang J, Shi M, Li Y, Jiang C, Yan J, Jin X, Jin B, Zhao J. Prevalence, genetic variations and clinical outcomes of BRAF-V600 mutated advanced NSCLC in China: a retrospective real-world multi-centre study. <i>EBioMedicine</i> . 2025 Apr; 114:105652. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105652. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40138888; PMCID: PMC11986240.	Niewłaściwa interwencja.
Bazer 2024	Bazer DA, Kolchinski A, Bush NAO, Clarke JL, Bagley SJ, Schreck KC. No drug holidays in BRAFV600E glioma patients: An argument for dose reduction of targeted therapies. <i>Neurooncol Pract</i> . 2024 May 24; 11(5):660-664. doi: 10.1093/nop/npae046. PMID: 39279775; PMCID: PMC11398919.	Opis przypadku.
Perrone 2022	Perrone F, Mazzaschi G, Minari R, Verzè M, Azzoni C, Bottarelli L, Nizzoli R, Pluchino M, Altimari A, Gruppioni E, Sperandi F, Andrini E, Guaitoli G, Bertolini F, Barbieri F, Bettelli S, Longo L, Pagano M, Bonelli C, Tagliavini E, Nicoli D, Ubiali A, Zangrandi A, Trubini S, Proietto M, Gnetti L, Tiseo M. Multicenter Observational Study on Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations: Focus on Clinical Characteristics and Treatment Outcome of V600E and Non-V600E Subgroups. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Apr 16; 14(8):2019. doi: 10.3390/cancers14082019. PMID: 35454926; PMCID: PMC9031288.	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.

Opracowania wtórne

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Baik 2024	Baik C, Cheng ML, Dietrich M, Gray JE, Karim NA. A Practical Review of Encorafenib and Binimetinib Therapy Management in Patients with BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Adv Ther</i> . 2024 Jul; 41(7):2586-2605. doi: 10.1007/s12325-024-02839-4. Epub 2024 May 2. Erratum in: <i>Adv Ther</i> . 2024 Jul; 41(7):3016. doi: 10.1007/s12325-024-02907-9. PMID: 38698170; PMCID: PMC11213720.	Opracowanie o nieopisaną metodę.
Adamopoulos 2024	Adamopoulos C, Papavassiliou KA, Poulidakos PI, Papavassiliou AG. RAF and MEK Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Int J Mol Sci</i> . 2024 Apr 24; 25(9):4633. doi: 10.3390/ijms25094633. PMID: 38731852; PMCID: PMC11083651.	Opracowanie o nieopisaną metodę.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Wnioskowana technologia

clinicaltrials.gov

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Non-Small Cell Lung Cancer”, „BRAF” oraz „Encorafenib+Binimetinib”.

Tab. 37. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03915951	PHAROS	Encorafenib+binimetinib	Brak	Tak	Riely 2022	Aktywne, nierekrutujące
NCT04526782	IFCT-1904	Encorafenib+binimetinib	Brak	Nie	Brak	Aktywne, nierekrutujące
NCT05195632	OCEANII	Encorafenib+binimetinib	Brak	Nie	Brak	Aktywne, nierekrutujące

clinicaltrialsregister.eu

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Non-Small Cell Lung Cancer”, „BRAF” oraz „Encorafenib+Binimetinib”.

Tab. 38. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
ARRAY-818-202	PHAROS	Encorafenib+binimetinib	Brak	Nie	Brak	Aktywne, nierekrutujące
IFCT-1904	IFCT-1904	Encorafenib+binimetinib	Brak	Nie	Brak	Aktywne, nierekrutujące

Technologie opcjonalne

clinicaltrials.gov

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Non-Small Cell Lung Cancer” oraz „BRAF”.

Tab. 39. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01336634	Planchard 2016/2017	Dabrafenib + trametynib	Brak	Tak	Planchard 2016, Planchard 2016b, Li 2018, Schadendorf 2021	Zakończone
NCT04775095	BLaDE	Dabrafenib + trametynib	Brak	Nie	Brak	Zakończone
NCT04507919	CTMT212X2002I	Dabrafenib + trametynib	Brak	Nie	Brak	Niedostępne
NCT02672358	CDRB436E1201	Dabrafenib + trametynib	Brak	Nie	Brak	Wycofane
NCT03543306	STARTER_BRAF	Dabrafenib + trametynib	Brak	Nie	Brak	Nieznane
NCT04452877	CDRB436ECN01	Dabrafenib + trametynib	Brak	Nie	Brak	Zakończone

clinicaltrialsregister.eu

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Non-Small Cell Lung Cancer” oraz „BRAF”.

Tab. 40. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
BRF113928	Planchard 2016	Dabrafenib + trametynib	Brak	Tak	Brak	Zakończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 41. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PHAROS	- Histologicznie potwierdzona diagnoza niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IV. - Obecność mutacji BRAFV600E w tkance raka płuca określona za pomocą lokalnego testu laboratoryjnego lub obecność innych mutacji BRAFV600 innych niż V600E (tj. K lub D). - Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni (np. brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej/przerzutowej choroby), LUB którzy otrzymali - chemioterapię pierwszego rzutu opartą na platynie LUB - leczenie pierwszego rzutu przeciwciałami anty-PD-1/ anty-PD-L1 podawanym samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie. - Obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1). - Wydolność według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynosząca 0 lub 1.	- Pacjenci z udokumentowaną obecnością: - mutacji genu EGFR, - rearanżacji genu ALK, - rearanżacji genu ROS1. - Pacjenci, którzy: - otrzymali więcej niż jedną linię leczenia systemowego w stadium zaawansowanym/przerzutowym, - byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF (np. dabrafenib, wemurafenib, XL281/BMS-908662 itp.) lub inhibitorem MEK (np. trametynib, kobimetynib, selumetynib, RDEA119 itp.). - Wykluczeni są również pacjenci z: - istotnie zaburzoną funkcją sercowo-naczyniową lub poważnymi chorobami układu krążenia, - udarem mózgu, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA), masywną/zagrażającą życiu zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w ciągu ostatnich 12 tygodni, - historią zakrzepicy żyły siatkówki (RVO) lub czynnikami ryzyka RVO (np. niekontrolowana jaskra, nadciśnienie oczne, zespoły nadlepkości lub nadkrzepliwości), - chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, potwierdzona w badaniach przesiewowych: ○ bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, ○ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, ○ stężenie hemoglobiny $\geq 8,5$ g/dL (z transfuzją lub bez). • Prawidłowa funkcja wątroby i nerek, potwierdzona w badaniach przesiewowych: ○ bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN), ○ ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN, lub $\leq 5 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby, ○ kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min wg wzoru Cockcrofta-Gaulta, lub eGFR > 50 mL/min/1,73 m².	○ współistniejącymi chorobami nerwowo-mięśniowymi, które mogą prowadzić do zwiększonego poziomu kinazy kreatynowej (np. zapalne miopatie, dystrofie mięśniowe, stwardnienie zanikowe boczne, rdzeniowy zanik mięśni), ○ objawowymi przerzutami do mózgu, chorobą opon mózgowo-rdzeniowych lub aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). • Wiek: 18 lat i więcej (dorośli, osoby starsze). • Płeć: Obie płcie. • Zdrowi ochotnicy: Nie są akceptowani.
FLATIRON	Analiza danych rzeczywistych. • Rozpoznanie raka płuca na podstawie klasyfikacji ICD-9 lub ICD-10. • Zaawansowane stadium choroby (IIIB, IIIC, IVA lub IVB) przy początkowej diagnozie w dniu lub po 1 stycznia 2011 roku. • Minimum 2 udokumentowane wizyty kliniczne w dniu lub po 1 stycznia 2011 roku. • Rozpoczęcie jednej z terapii w leczeniu przerzutowym do 31 stycznia 2020 r. (tzw. data indeksowa): ○ pierwsza linia PBC (chemioterapia oparta na pochodnych platyny),	Pacjenci, którzy spełniali którekolwiek z kryteriów wykluczenia z badania klinicznego z użyciem dabrafenibu i trametynibu, zostali wykluczeni z analizy danych rzeczywistych. • Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK. • Przerzuty do mózgu objawowe, leczone <3 tygodnie wcześniej. • Ciąża. • Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. • Ryzyko sercowo-naczyniowe (np. objawy lub historia chorób serca). • Choroby płuc: ○ Historia śródmiąższowej choroby płuc, ○ Historia zapalenia płuc • Choroby okulistyczne: ○ Historia lub obecność objawów zakrzepicy żyły siatkówki.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ pierwsza linia ICI+PBC (immunoterapia plus PBC), ○ druga linia ICI (sama immunoterapia). • Wiek ≥ 18 lat w dniu rozpoczęcia leczenia. • Obecność mutacji BRAF w tkance raka płuca. • Status mutacji BRAF musiał być znany przed lub maksymalnie 60 dni po dacie indeksowej. • Pacjenci nie byli ograniczeni tylko do podtypu BRAFV600E z uwagi na niepełne dane. • Brak mutacji EGFR (wild-type) i negatywny wynik dla fuzji ALK. • Dane o progresji choroby musiały być dostępne. • ECOG Performance Status 0-2, oceniony w ciągu: ○ 30 dni przed lub ○ 7 dni po dacie indeksowej. • Wystarczająca funkcja narządowa oceniona w ciągu 30 dni przed lub 7 dni po dacie indeksowej. • Co najmniej 1 wizyta w ciągu 90 dni od daty rozpoznania przerzutowego NDRP.	
Planchard 2016	• Wiek ≥ 18 lat. • Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600E w stadium IV • Udokumentowany postęp choroby nowotworowej po co najmniej jednym schemacie chemioterapii opartej na platynie (na podstawie historii medycznej). • Maksymalnie trzy wcześniejsze systemowe terapie w przebiegu NDRP przerzutowego.	• Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK. • Obecność przerzutów do mózgu, chyba że: ○ Są bezobjawowe, ○ Nie były leczone i mają rozmiar <1 cm, ○ Lub były leczone i są klinicznie i radiologicznie stabilne przez co najmniej 3 tygodnie po terapii miejscowej. • Otrzymanie terapii przeciwnowotworowej (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna, poważna operacja) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem terapii.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Status mutacji BRAF V600E potwierdzony w laboratoriach zatwierdzonych zgodnie z CLIA lub ich odpowiednikach. • Obecność mierzalnej choroby według kryteriów RECIST v1.1 • Status sprawności według skali ECOG ≤ 2. • Przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące. • Adekwatna ilość tkanki nowotworowej do potwierdzenia centralnego: ○ ≥ 10 do 15 niebarwionych szkiełek, ○ Minimum 50% zawartości guza na każdym szkietku. • Dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej lub, jeśli nie jest dostępna, wykonanie biopsji przed dawką w celu zebrania świeżej tkanki nowotworowej. • Odpowiednia funkcja narządów podstawowych: ○ Hematologiczna: ANC (absolute neutrophil count) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Hemoglobina ≥ 9 g/dL, Liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/L$, Czas protrombinowy/INR i czas częściowej tromboplastyny $\leq 1.5 \times$ górna granica normy ○ Wątrobowa: Bilirubina całkowita $\leq 1.5 \times$ górna granica normy, AST i ALT $\leq 2.5 \times$ górna granica normy,	• Otrzymanie eksperymentalnego leku przeciwnowotworowego w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem terapii (min. 14 dni). • Kobiety w ciąży. • Pacjenci z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. • Pacjenci z historią lub objawami ryzyka sercowo-naczyniowego. • Historia choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc. • Historia lub obecne objawy zakrzepu żyły siatkówki.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	○ Nerkowa (przynajmniej jedno z): Kreatynina surowicy ≤ 1.5 mg/dL, Klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min ○ Kardiologiczna: Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq$ dolna granica normy w badaniu echokardiograficznym • Wcześniejsze testowanie na mutacje EGFR i ALK w tkance raka płuca w laboratorium certyfikowanym CLIA. • Pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK są dopuszczeni, jeśli byli wcześniej leczeni inhibitorami EGFR-TKI lub ALK.	

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*); BRAFV600E - mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); ROS1 - protoonkogen ROS1 (receptorowa kinaza tyrozynowa); ICI - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*); PBC - chemioterapia oparta na pochodnych platyny (ang. *platinum-based chemotherapy*); ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST v1.1 - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); eGFR - szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); PT/INR - czas protrombinowy / międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *prothrombin time / international normalized ratio*); APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*); CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments (amerykańskie przepisy dotyczące laboratoriów); GCP - dobra praktyka kliniczna (ang. *good clinical practice*); ICD-9 / ICD-10 - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 9. i 10. wersja (ang. *International Classification of Diseases*); OUN - ośrodkowy układ nerwowy; TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); RVO - zakrzepica żyły siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*); GGN - górna granica normy; MEK - kinaza sygnałowa MAP/ERK (ang. *mitogen-activated protein kinase kinase*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 42. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]			Etniczność [n (%)]						Status palenia [n (%)]			Przerzuty do mózgu [n (%)]	
				0	1	2	Biała [n (%)]	Azjatycka [n (%)]	Czarna [n (%)]	Indianin amerykański [n (%)]	Nieznana [n (%)]	Mieszana [n (%)]	Obecny [n (%)]	Były [n (%)]	Nigdy [n (%)]	Nie [n (%)]	Tak [n (%)]
PHAROS	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia n=59	68 (47-83)	26 (44)	19 (32)	40 (68)	b.d.	53 (90)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	b.d.	8 (14)	35 (56)	18 (31)	55 (93)	4 (7)
	Pacjenci po wcześniejszym leczeniu n=39	71 (53-86)	20 (51)	7 (18)	32 (82)	b.d.	33 (85)	4 (10)	2 (5)	0	0	b.d.	5 (13)	23 (59)	11 (28)	35 (90)	4 (10)
	Wszyscy n=98	70 (47-86)	46 (47)	26 (27)	72 (73)	b.d.	86 (88)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	b.d.	13 (13)	56 (57)	29 (30)	90 (92)	8 (8)
FLATIRON	Pierwsza linia Pembrolizumab +PBC n=34	70 (46-83)	20 (59)	10 (29)	16 (47)	8 (24)	27 (79)	0	3 (9)	b.d.	4 (12)	b.d.	32 (94)		2 (6)	b.d.	b.d.
	Pierwsza linia Pembrolizumab +PBC (zważone) n=28	67 (46-83)	15 (55)	11 (38)	16 (58)	1 (3)	24 (85)	0	2 (8)	b.d.	2 (7)	b.d.	25 (90)		3 (10)	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI n=42*	69 (50-82)	19 (45)	5 (12)	31 (74)	6 (14)	33 (79)	1 (2)	1 (2)	b.d.	7 (17)	b.d.	35 (83)		7 (17)	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI (zważone) n=54^	62 (50-82)	25 (45)	15 (27)	35 (64)	5 (9)	46 (85)	2 (3)	1 (1)	b.d.	6 (11)	b.d.	41 (76)		13 (24)	b.d.	b.d.
Planchard 2016	Wszyscy n=57	64 (41-88)	29 (51)	17 (30)	35 (61)	5 (9)	49 (86)	4 (7)	2 (4)	b.d.	1 (2)	1 (2)	6 (11)	35 (61)	16 (28)	b.d.	b.d.

b.d. - brak danych; ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Stopień sprawności wg ECOG [n (%)]			Etniczność [n (%)]						Status palenia [n (%)]			Przerzuty do mózgu [n (%)]	
				0	1	2	Biała [n (%)]	Azjatycka [n (%)]	Czarna [n (%)]	Indianin amerykański [n (%)]	Nieznana [n (%)]	Mieszana [n (%)]	Obecny [n (%)]	Były [n (%)]	Nigdy [n (%)]	Nie [n (%)]	Tak [n (%)]

* Atezolizumab = 1 (2), Durwalumab = 3 (7), Niwolumab = 30 (71), Pembrolizumab = 8 (19).

^ Atezolizumab = 1 (2), Durwalumab = 4 (6), Niwolumab = 40 (74), Pembrolizumab = 10 (18).

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Histologia guza [n (%)]						Status BRAF V600 [n (%)]		Metoda lokalnego testowania BRAF [n (%)]			Wcześniejsza terapia [n (%)]		
		Gruczolakorak [n (%)]	Rak kolczystokomórkowy [n (%)]	Inny [n (%)]	Rak gruczolakowatopłaskonabłonkowy (głównie gruczolakorak) [n (%)]	Rak gruczolakowatopłaskonabłonkowy (głównie rak płaskonabłonkowy) [n (%)]	Rak wielkokomórkowy [n (%)]	V600E [n (%)]	V600D [n (%)]	PCR [n (%)]	; tkankowy [n (%)]	NGS plazmowy [n (%)]	Chemioterapia [n (%)]	Immunoterapia [n (%)]	
														Monoterapia [n (%)]	Kombinacja [n (%)]
PHAROS	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia n=59	57 (97)	1 (2)	1 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	59 (100)	0	57 (97)	1 (2)	1 (2)	n.d.	n.d.	n.d.
	Pacjenci po wcześniejszym leczeniu n=39	38 (97)	1 (3)	0	b.d.	b.d.	b.d.	39 (100)	1 (3)	38 (97)	1 (3)	0	18 (46)	12 (31)	12 (31)
	Wszyscy n=98	95 (97)	2 (2)	1 (1)	b.d.	b.d.	b.d.	98 (100)	1 (1)	95 (97)	2 (2)	1 (1)	18 (18)	12 (12)	12 (12)
FLATIRON	Pierwsza linia Pembrolizumab +PBC n=34	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Histologia guza [n (%)]						Status BRAF V600 [n (%)]		Metoda lokalnego testowania BRAF [n (%)]			Wcześniejsza terapia [n (%)]		
	Pierwsza linia Pembrolizuma b+PBC (zważone) n=28	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI n=42*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI (zważone) n=54^	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Planchard 2016	Wszyscy n=57	56 (98)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy; PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); NGS - Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*).

Tab. 44. Wyjściowe dane demograficzne c.d.2.

Badanie	Grupa badana (n)	Wcześniejsza radioterapia [n (%)]		Czas od wstępnej diagnozy do leczenia, miesiące, [mediana (zakres)]	Czas trwania leczenia wskaźnikowego (pierwsza linia), miesiące, [mediana (zakres)]	Liczba wcześniejszych schematów leczenia systemowego w przypadku choroby przerzutowej, [n (%)]		Lata palenia [mediana (zakres)]	Paczki rocznie			
		Nie [n (%)]	Tak [n (%)]			1 [n (%)]	≥2 [n (%)]		Mediana (zakres)	<10 [n (%)]	10-30 [n (%)]	>30 [n (%)]
PHAROS	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia n=59	50 (85)	9 (15)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Pacjenci po wcześniejszym leczeniu n=39	22 (56)	17 (44)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Wszyscy n=98	72 (73)	26 (27)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FLATIRON	Pierwsza linia Pembrolizumab+PBC n=34	b.d.	b.d.	1,4 (0,4-124,6)	5,8 (0-24)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Pierwsza linia Pembrolizumab+PBC (zważone) n=28	b.d.	b.d.	1,9 (0,4-124,6)	6,9 (0-24)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI n=42*	b.d.	b.d.	0,6 (0,1-3,9)	3,2 (0-57,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI (zważone) n=54^	b.d.	b.d.	1 (0-4)	3,7 (0-57,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Planchard 2016	Wszyscy n=57	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	38 (67)	19 (33)	b.d.	b.d.	22 (54)		19 (46)

b.d. - brak danych.

* Atezolizumab = 1 (2), Durwalumab = 3 (7), Niwolumab = 30 (71), Pembrolizumab = 8 (19).

^ Atezolizumab = 1 (2), Durwalumab = 4 (6), Niwolumab = 40 (74), Pembrolizumab = 10 (18).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]				
							Progresja choroby lub na-wrót choroby	Decyzja badacza	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody
PHAROS	Pacjenci bez wcześniejszego leczenia n=59	n.d.	59	59	59	34	21 (61,7)	0	12 (35,3)	0	1 (3,0)
	Pacjenci po wcześniejszym leczeniu n=39	n.d.	39	39	39	31	16 (51,6)	1 (3,3)	6 (19,3)	3 (9,7)	5 (16,1)
FLATIRON	Pierwsza linia Pembrolizumab +PBC	n.d.	34	34	n.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Pierwsza linia Pembrolizumab +PBC (zważone)	n.d.	28	28	n.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI	n.d.	42	42	n.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Kolejna linia ICI (zważone)	n.d.	54	54	n.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Planchard 2016		n.d.	57	57	57	36	28 (77,8)	0	7 (19,4)	0	1 (2,8)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 46. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe		
PHAROS	ORR _{IRR}	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi oceniany zgodnie z RECIST w wersji 1.1 na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. ORR jest definiowany jako odsetek pacjentów osiągających potwierdzoną najlepszą odpowiedź ogólną (całkowitą odpowiedź lub częściową odpowiedź).
Planchard 2016	OR _{IRR}	Całkowita odpowiedź oceniana przez badacza, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną całkowitą odpowiedź lub częściową odpowiedź zgodnie z RECIST wersja 1.1.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe		
PHAROS	ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi oceniany według badacza. ORR jest definiowany jako odsetek pacjentów osiągających potwierdzoną najlepszą odpowiedź ogólną (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź).
	DCR	Wskaźnik kontroli choroby. Odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą w 24. tygodniu.
	Czas do uzyskania odpowiedzi _{IRR}	Czas do uzyskania odpowiedzi oceniany zgodnie z RECIST w wersji 1.1 na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Oceniano w przypadku osób odpowiadających na leczenie jako czas od pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź).
	Czas do uzyskania odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi oceniany według badacza. Oceniano w przypadku osób odpowiadających na leczenie jako czas od pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź).
PHAROS Planchard 2016 FLATIRON	PFS	Przeżycie wolne od progresji definiowane jako odstęp czasu między pierwszą dawką badanego leku a najwcześniejszą datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	OS	Całkowite przeżycie (zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki badanego leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
PHAROS Planchard 2016	DOR	Czas trwania odpowiedzi na podstawie potwierdzonej odpowiedzi ocenionej przez badacza zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowanego dowodu całkowitej lub częściowej odpowiedzi do czasu pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Bezpieczeństwo		
PHAROS Planchard 2016	Zdarzenia niepożądane	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
		odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 47. Metodyka badań.

Badanie	PHAROS	Planchard 2016	FLATIRON
Metoda badania	Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy	Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy	Badanie retrospektywne
Typ badania	Jednoramienne	Jednoramienne	Porównanie danych z badania klinicznego fazy 2 z danymi rzeczywistej praktyki.
Lokalizacja ośrodków	56 ośrodków w 5 krajach	30 ośrodków w 9 krajach	280 ośrodków w USA
Liczebność populacji (analiza skut. /analiza bezp.)	98/98	57/57	Pierwsza linia 34/34 Kolejne linie 42/42
Czas obserwacji	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,2 miesiąca w przypadku enkorafenibu i 8,4 miesiąca w przypadku binimetynibu.	Mediana czasu obserwacji wynosiła 11,6 miesięcy.	Okres od stycznia 2011 r. do lutego 2020 r.
Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem płuca niedrobnokomórkowego z mutacją BRAFV600E.	Pacjenci z wcześniej leczonym przerzutowym rakiem płuca niedrobnokomórkowego z mutacją BRAFV600E	Pacjenci z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z mutacją BRAF
Porównywane interwencje	Brak.	Brak.	Dabrafenib plus trametynib (dane z badania klinicznego) vs standardowe leczenie (dane z bazy danych Flatiron Health)
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Pfizer.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals Corporation.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Zerowa	Zerowa	Brak

Aneks 10. Ocena jakości badań jednoramiennych i retrospektywnych

Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE. Ocena badań jednoramiennych wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań jednoramiennych. Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badania retrospektywnego wskazuje na jego wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Tab. 48. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.

Pytanie	PHAROS	Planchard 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	8/8

Tab. 49. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji oraz efektywności praktycznej.

Kategoria pytania		Pytanie	Oceniane badanie
		FLATIRON	
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik		*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik		*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?		*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania		*

Kategoria pytania		Pytanie	Oceniane badanie
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?		**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?		*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?		*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?		*
Suma			9

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 50. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 51. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2025 r.

FDA [dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem datowane na styczeń - marzec 2023. Dotyczą one ewentualnego występowania reakcji nadwrażliwości na światło.

[Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem datowane na październik - grudzień 2023. Dotyczą one możliwego występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej.

LAREB [dostęp: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01EC03&lang=nl&drug=BRAFTOVI+%28ENCORAFENIB%29>]

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 1

Naczynia krwionośne: 1

Serce: 1

Skóra i tkanka podskórna: 2

Układ odpornościowy: 1

Układ pokarmowy: 2

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 2

Miejsce zastosowania i organizm ogólnie: 2

TGA [dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-november-2022>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na listopad 2022. Dotyczą one jednoczesnego podawania enkorafenibu z substratami OATP1B1, OATP1B3 lub BCRP.

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-january-2024>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na styczeń 2024. Dotyczą one równoczesnego podawania z substratami sondy CYP.

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-october-2024>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na październik 2024. Dotyczą one możliwego występowania zespołu rozpadu guza.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Skuteczność leczenia

Tab. 52. Wyniki z zakresu skuteczności - porównanie pośrednie (MAIC).

Porównanie	Punkt końcowy	MAIC - wyniki ważone wszystkimi czynnikami korygującymi Średni HR/OR (95% CI)
Enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab+chemioterapia	OS	
	PFS	
Enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna	OS	
	PFS	

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); MAIC - porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); OR - losz szans (ang. *odds ratio*).

Tab. 53. Wyniki z zakresu skuteczności - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	Dabrafenib+trametynib	Enkorafenib+binimetynib
ORR; % (95% CI)	68,4 (54,8-80,1)	46 (30; 63)
DOR; mediana miesięcy (95% CI)	9,8 (6,9-18,3)	16,7 (7,4; NE)
PFS; mediana miesięcy (95% CI)	10,2 (6,9-16,7)	9,3 (6,2; 24,8*)
OS; mediana miesięcy (95% CI)	18,2 (14,3; 28,6)	22,7 (14,1; 32,3)*

*dane pochodzą z abstraktu Riely 2024.

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

Profil bezpieczeństwa

Tab. 54. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa - zestawienie wyników.

Zdarzenie niepożądane	Enkorafenib + binimetynib (N=98)			Dabrafenib + trametynib (N=93)		
	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia
Jakikolwiek zdarzenie	92 (94)	37 (38)	3 (3)	92 (99)	51 (55)	9 (10)

Zdarzenie niepożądane	Enkorafenib + binimetynib (N=98)			Dabrafenib + trametynib (N=93)		
	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia	Jakikolwiek stopień	AE 3 stopnia	AE 4 stopnia
Nudności	49 (50)	3 (3)	0	46 (49)	0	0
Biegunka	42 (43)	4 (4)	0	34 (37)	2 (2)	0
Zmęczenie	31 (32)	2 (2)	0	26 (28)	3 (3)	0
Wymioty	28 (29)	1 (1)	0	38 (41)	3 (3)	0
Anemia	18 (18)	3 (3)	0	18 (19)	4 (4)	1 (1)
Zaparcia	13 (13)	0	0	16 (17%)	0	0
Świąd	12 (12)	0	0	13 (14)	1 (1)	0
Obrzęk obwodowy	11 (11)	0	0	35 (38)	0	0
Ból brzucha	10 (10)	0	0	12 (13)	1 (1)	0
Astenia	10 (10)	3 (3)	0	27 (29)	4 (4)	0
Suchość skóry	10 (10)	0	0	36 (39)	1 (1)	0

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	24
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	26
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	28
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	30
Rys. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w 1L - analiza podstawowa.	36
Rys. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w 1L - analiza podstawowa.	38
Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w 2L - analiza podstawowa.	40
Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w 2L - analiza podstawowa.	42

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie MAIC.	8
Tab. 2. Zestawienie wyników dla porównania dabrafenib + trametynib vs enkorafenib + binimetynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia.	8
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - wnioskowana technologia.	13
Tab. 5. Kryteria selekcji badań w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.	14
Tab. 6. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	16
Tab. 7. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	17
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	31
Tab. 9. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenib + binimetynib vs pembrolizumab + chemioterapia.	35
Tab. 10. Przeżycie całkowite (OS) 1L - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią.	37
Tab. 11. Przeżycie wolne od progresji (PFS) 1L - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab z chemioterapią.	38
Tab. 12. Populacja w 2. linii leczenia enkorafenib + binimetynib vs terapia immunoonkologiczna.	39
Tab. 13. Przeżycie całkowite (OS) w 2L - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna.	41
Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w 2L - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna.	42
Tab. 15. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenibem + binimetynibem vs chemioterapia.	43
Tab. 16. Populacja w 1. linii leczenia enkorafenibem + binimetynibem vs chemioterapia.	44
Tab. 17. Zestawienie wyników dla porównania dabrafenib+trametynib vs enkorafenib+binimetynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia.	45
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane - zestawienie wyników.	46
Tab. 19. Zdarzenia niepożądane - zestawienie wyników.	47
Tab. 20. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 01.07.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	48
Tab. 21. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 01.07.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	49
Tab. 22. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs pembrolizumab+chemioterapia i enkorafenib z binimetynibem vs chemioterapia w 1. linii leczenia.	53

Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs terapia immunoonkologiczna w 2. linii leczenia.	53
Tab. 24. Wyniki z zakresu skuteczności - enkorafenib z binimetynibem vs dabrafenib+trametynib w II i kolejnej linii leczenia.....	53
Tab. 25. Siła dowodów w skali GRADE.	57
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.07.2025.....	60
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 31.07.2025.	60
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 31.07.2025.	61
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 30.07.2025.	61
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 30.07.2025.....	63
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 30.07.2025.	64
Tab. 32. Prace włączone do przeglądu.....	66
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (wnioskowane technologia).	67
Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (technologie opcjonalne). ...	68
Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	70
Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	71
Tab. 37. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	72
Tab. 38. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	72
Tab. 39. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	73
Tab. 40. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	73
Tab. 41. Kryteria włączenia i wykluczenia.	74
Tab. 42. Wyjściowe dane demograficzne.....	79
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne c.d.	80
Tab. 44. Wyjściowe dane demograficzne c.d.2.	82
Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania.	83
Tab. 46. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	84
Tab. 47. Metodyka badań.	86
Tab. 48. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.	87
Tab. 49. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji oraz efektywności praktycznej.....	87
Tab. 50. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	89
Tab. 51. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	89

Tab. 52. Wyniki z zakresu skuteczności - porównanie pośrednie (MAIC).	92
Tab. 53. Wyniki z zakresu skuteczności - zestawienie wyników.	92
Tab. 54. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa - zestawienie wyników.	92

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [Dostęp: 03.07.2025].
- APD Braftovi** Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- FLATIRON** Johnson BE, Baik CS, Mazieres J, Groen HJM, Melosky B, Wolf J, Zadeh Vosta Kolaei FA, Wu WH, Knoll S, Ktiouet Dawson M, Johns A, Planchard D. Clinical Outcomes With Dabrafenib Plus Trametinib in a Clinical Trial Versus Real-World Standard of Care in Patients With BRAF-Mutated Advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022 Apr 6;3(5):100324.
- NICE TA898** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dabrafenib plus trametinib for treating BRAF V600 mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer - Technology appraisal guidance. 2023; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA898>
- PHAROS** Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, Johnson M, Gelsomino F, Esper R, Nadal E, Offin M, Provencio M, Clarke J, Hussain M, Otterson GA, Dagogo-Jack I, Goldman JW, Morgensztern D, Alcasid A, Usari T, Wissel P, Wilner K, Pathan N, Tonkovyd S, Johnson BE. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 20;41(21):3700-3711.
- PHAROS (Riely 2024)** LBA56 Updated efficacy and safety from the phase II PHAROS study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC (mNSCLC) Riely, G.J. et al. *Annals of Oncology*, Volume 35, S1246 - S1247
- PHAROS (Riely 2025)** Riely GJ, Ahn MJ, Clarke JM, Dagogo-Jack I, Esper R, Felip E, Gelsomino F, Goldman JW, Hussein M, Johnson M, Marrone KA, Morgensztern D, Nadal E, Negrao MV, Offin M, Provencio M, Ramalingam SS, Roof L, Sanborn RE, Smit EF, Tsao A, Usari T, Alcasid A, Wilner K, Tonkovyd S, Zhang X, Johnson BE. Updated Efficacy and Safety From the Phase 2 PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC—A Brief Report. *J Thorac Oncol.* 2025 Jun 4:S1556-0864(25)00753-1.
- PHAROS (Smit 2024)** MA06.13 Updated Safety Analysis of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients with BRAF V600e-Mutant Metastatic NSCLC from PHAROS Study Smit, E. et al. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 19, Issue 10, S77 - S78
- Phillippo 2016** Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE [Internet]. NICE Decision Support Unit; 2016. (Technical Support Documents; vol. 18). Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu>.
- Phillippo 2020** Phillippo DM, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Stat Med.* 2020;39(30):4885-911.
- Planchard 2016** Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27283860; PMCID: PMC4993103.

- Planchard 2017** Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. 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 Oct;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919011.
- Planchard 2022** Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, Quoix E, Souquet PJ, Barlesi F, Baik C, Villaruz LC, Kelly RJ, Zhang S, Tan M, Gasal E, Santarpia L, Johnson BE. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022 Jan;17(1):103-115.
- Planchard 2024** ENCORAFENIB PLUS BINIMETINIB VERSUS DABRAFENIB PLUS TRAMETINIB IN FIRST-LINE FOR PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING BRAF V600E MUTATION: MATCHING ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF PHAROS AND BRF113928. Planchard D, Mazières J, Grouin JM, Le Reun C, Luttenauer H, Boussahoua M, Macabeo B. *VALUE IN HEALTH - DECEMBER 2024.*
- PRISMA 2020** PRISMA 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 03.07.2025]
- Szwarc 2019** Szwarc N, Kaczorek-Juszkiewicz A, Kalbarczyk A. Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT - przegląd i opis zastosowanych metod. AOTMiT, Warszawa 2019.