



Wniosek o objęcie refundacją  
leku **Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu  
z Mektovi (binimetynib)**

w ramach programu lekowego:

**B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)  
i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Analiza weryfikacyjna

OTAD.423.2.5.2025

Data ukończenia: 14 stycznia 2026 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o. o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; Roche Polska Sp. z o.o.; Regeneron Ireland Designated Activity Company; MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; Roche Polska Sp. z o.o.; Regeneron Ireland Designated Activity Company; MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.). o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; Roche Polska Sp. z o.o.; Regeneron Ireland Designated Activity Company; MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

## Wykaz wybranych skrótów

|                          |                                                                                                               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADRs</b>              | działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)                                                           |
| <b>AE</b>                | analiza ekonomiczna                                                                                           |
| <b>AEs</b>               | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)                                                                   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b>  | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                            |
| <b>AKL</b>               | analiza kliniczna                                                                                             |
| <b>ATE</b>               | atezolizumab                                                                                                  |
| <b>AWA</b>               | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                                 |
| <b>AWB</b>               | analiza wpływu na budżet                                                                                      |
| <b>AWMSG</b>             | All Wales Medicines Strategy Group                                                                            |
| <b>BIN / BINIM</b>       | binimetynib                                                                                                   |
| <b>BRAF V600</b>         | mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy – E)                                           |
| <b>CD</b>                | cena detaliczna                                                                                               |
| <b>CDA-AMC</b>           | Canadian Drug Agency                                                                                          |
| <b>CEMI</b>              | cemiplimab                                                                                                    |
| <b>CEMI + PEM + CIS</b>  | cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną                                                         |
| <b>CEMI + PEM + KARB</b> | cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną                                                       |
| <b>CHB</b>               | cena hurtowa brutto                                                                                           |
| <b>ChPL</b>              | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                          |
| <b>ChT</b>               | chemioterapia                                                                                                 |
| <b>CI</b>                | przedział ufności (ang. confidence interval)                                                                  |
| <b>CIS</b>               | cisplatyna                                                                                                    |
| <b>CUA</b>               | analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)                                                     |
| <b>CZN</b>               | cena zbytu netto                                                                                              |
| <b>EGFR</b>              | receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)                                |
| <b>EMA</b>               | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)                                                     |
| <b>ENK / ENKO</b>        | enkorafenib                                                                                                   |
| <b>ENK + BIN</b>         | enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem                                                                     |
| <b>FDA</b>               | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)                                              |
| <b>G-BA</b>              | Gemeinsame Bundesausschuss                                                                                    |
| <b>GUS</b>               | Główny Urząd Statystyczny                                                                                     |
| <b>HAS</b>               | Haute Autorité de Santé                                                                                       |
| <b>HR</b>                | iloraz hazardów (ang. hazard ratio)                                                                           |
| <b>HTA</b>               | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)                                              |
| <b>ICUR</b>              | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)                         |
| <b>IPI</b>               | ipilimumab                                                                                                    |
| <b>IQWiG</b>             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                              |
| <b>KARB</b>              | karboplatyna                                                                                                  |
| <b>Komparator</b>        | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                              |
| <b>KRN</b>               | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                    |
| <b>Lek</b>               | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750) |
| <b>MZ</b>                | Ministerstwo Zdrowia                                                                                          |
| <b>NCPE</b>              | National Centre for Pharmacoeconomics                                                                         |
| <b>nd</b>                | nie dotyczy                                                                                                   |
| <b>NDRP/NSCLC</b>        | niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma)                                             |
| <b>NFZ</b>               | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                      |
| <b>NICE</b>              | National Institute for Health and Care Excellence                                                             |
| <b>NIWO</b>              | niwolumab                                                                                                     |
| <b>NIWO + IPI + CIS</b>  | niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną                                                           |
| <b>NIWO + IPI + KARB</b> | niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną                                                         |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NO</b>                                        | nie osiągnięto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OR</b>                                        | iloraz szans (ang. odds ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OS</b>                                        | przeżycie całkowite (ang. overall survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>PEM</b>                                       | pemetreksed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>PEM + CIS</b>                                 | pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PEM + KARB</b>                                | pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PEMBR</b>                                     | pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PEMBR + PEM + CIS</b>                         | pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i cisplatyną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PEMBR + PEM + KARB</b>                        | pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i karboplatiną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PEMBRO</b>                                    | pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PFS</b>                                       | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>PHARMAC</b>                                   | Pharmaceutical Management Agency                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>PKB</b>                                       | produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PLC</b>                                       | placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>PO</b>                                        | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>PSUR</b>                                      | okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>QALY</b>                                      | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>RCT</b>                                       | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>    | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| <b>RR</b>                                        | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>RSS</b>                                       | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>SD</b>                                        | odchylenie standardowe (ang. standard deviation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>SE</b>                                        | błąd standardowy (ang. standard error)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>SMC</b>                                       | Scottish Medicines Consortium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Technologia</b>                               | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>TTD</b>                                       | czas do przerwania leczenia (ang. time to discontinuation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>UCZ</b>                                       | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>URPL</b>                                      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ustawa o refundacji</b>                       | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b>                    | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>WDŚ</b>                                       | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>WHO</b>                                       | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>WLF</b>                                       | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wnioskodawca</b>                              | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>                           | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.                                                                                                                                                                                                                                                                            |

# Spis treści

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów</b>                                 | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści</b>                                             | <b>5</b>  |
| <b>1. Informacje o wniosku</b>                                 | <b>6</b>  |
| <b>2. Kluczowe informacje i wnioski</b>                        | <b>7</b>  |
| <b>3. Problem decyzyjny</b>                                    | <b>13</b> |
| 3.1. Technologia wnioskowana                                   | 13        |
| 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne                         | 14        |
| 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę      | 17        |
| <b>4. Ocena analizy klinicznej</b>                             | <b>20</b> |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy     | 20        |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.                  | 20        |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa              | 25        |
| 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności                             | 25        |
| 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa                           | 29        |
| <b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b>                           | <b>30</b> |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 30        |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy                    | 30        |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu                                | 31        |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy                  | 33        |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej                              | 33        |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej                                 | 35        |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości                               | 36        |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy          | 38        |
| 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej                              | 39        |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji                               | 41        |
| <b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b>                       | <b>43</b> |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet          | 43        |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy                                | 43        |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu                                | 43        |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet                           | 44        |
| 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej                              | 44        |
| 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości                               | 45        |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy      | 47        |
| 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet                          | 48        |
| 6.3.2. Obliczenia własne Agencji                               | 48        |
| <b>7. Uwagi do zapisu programu lekowego</b>                    | <b>50</b> |
| <b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b>                 | <b>51</b> |
| <b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b>        | <b>53</b> |
| <b>10. Źródła</b>                                              | <b>56</b> |

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

24.10.2025 r.  
PLR.4500.1936.2025.14.MKO  
PLR.4500.1935.2025.14.MKO  
PLR.4500.1934.2025.14.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Mektovi, *binimetinibum*, tabl. powł., 45 mg, 28 szt., kod GTIN: 03573994008231,
  - Mektovi, *binimetinibum*, tabl. powł., 15 mg, 84 szt., kod GTIN: 03573994003922,
  - Braftovi, *encorafenibum*, kaps. twarde, 75 mg, 42 szt. kod GTIN: 03573994003946,

Wnioskowane wskazanie:

W ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1213.0, Enkorafenib;
- 1214.0 Binimetynib.

Proponowana cena zbytu netto:

- Mektovi, *binimetinibum*, tabl. powł., 45 mg, 28 szt.: [REDACTED]
- Mektovi, *binimetinibum*, tabl. powł., 15 mg, 84 szt.: [REDACTED]
- Braftovi, *encorafenibum*, kaps. twarde, 75 mg, 42 szt.: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Francja

Wnioskodawca

PIERRE FABRE MEDICAMENT POLSKA Sp. z o. o.

ul. Belwederska, 20/22

Warszawa

Polska, 00-762

## 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Braftovi w skojarzeniu z Mektovi jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

- Mektovi (binimetynib), tabl. powł., 45 mg, 28 szt., kod GTIN: 03573994008231, [redacted]
- Mektovi (binimetynib), tabl. powł., 15 mg, 84 szt., kod GTIN: 03573994003922, [redacted];
- Braftovi (enkorafenib), kaps. twarde, 75 mg, 42 szt. kod GTIN: 03573994003946, [redacted]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

**Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Mektovi/Braftovi**

| Wariant | Opakowanie                                                    | CZN [PLN]  | UCZ [PLN]  | CHB [PLN]  | WLF [PLN]  | PO [PLN]   | WDŚ [PLN]  |
|---------|---------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Bez RSS | Mektovi, <i>binimetinibum</i> , tabl. powł., 45 mg, 28 szt.   | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Z RSS   |                                                               | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Bez RSS | Mektovi, <i>binimetinibum</i> , tabl. powł., 15 mg, 84 szt.   | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Z RSS   |                                                               | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Bez RSS | Braftovi, <i>bncorafenibum</i> , kaps. twarde, 75 mg, 42 szt. | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Z RSS   |                                                               | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

### Problem zdrowotny

#### Rak płuca (ICD-10: C34)

Rak płuca to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja mięszu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15-20%, a po doszczętnej resekcji – 55%.

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Mutacje BRAF występują u 3–4% pacjentów z NDRP, przy czym BRAF V600E stwierdza się w 50% tych przypadków. Mutacje BRAF często współwystępują z gruczolakorakiem o histologicznie agresywnym wzorcu wzrostu mikrobroadawkowatego.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizowanej populacji chorych jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto następujące opcje terapeutyczne

- W ramach I linii leczenia:
  - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,

- niwolumab skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- cemiplimab,
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny,
- chemioterapia (pemetreksed w skojarzeniu z pochodnymi platyny).
- W ramach II linii leczenia:
  - atezolizumab,
  - niwolumab,
  - nintedanib,
  - chemioterapia (docetaksel, winorelbina, gemcytabina, pemetreksed),
  - dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.

Wszystkie ze wskazanych alternatywnych technologii medycznych są finansowane ze środków publicznych z wyjątkiem leczenia wymienionego w ramach II linii – dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem.

Warto podkreślić, iż krytycznym ograniczeniem wyboru technologii alternatywnych dla enkorafenibu z binimetynibem jest niespójność w doborze komparatorów pomiędzy poszczególnymi analizami (APD, AKL, AE, BIA) oraz brak kompletnych danych dotyczących ich skuteczności lub równoważności, w tym kwestii podnoszonych w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych.

### Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie eksperckie prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) oraz dr n. med. Joanna Streb (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej), oraz opinie przedstawicielki pacjentów Elżbiety Kozik (Prezeska Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Ankietowana ekspertka prof. Joanna Streb wskazuje, że aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi są: pembrolizumab (ekspresja PDL1  $\geq 50\%$ ), pembrolizumab+karboplatyna, enkorafenib+binimetynib (wyłącznie RDTL) oraz chemioterapia. Ekspertka dodatkowo wskazuje, że terapia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem jest dobrze tolerowana i skuteczna w populacji chorych z NDRP z mutacją BRAF. Prof. Krzakowski wskazuje, że aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi są: chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny oraz leczenie objawowe. Prof. Krzakowski do zastosowania terapii enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem rozróżnia dwie subpopulacje: ze względu na gorszy stan sprawności (subpopulacja, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii) oraz na bardzo dobry stan sprawności (subpopulacja, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii).

Ankietowani eksperci wskazali również na problem niewielkiej wartości chemioterapii oraz, że obecnie dla terapii refundowanych w ramach programu B.6 nie ma danych z randomizowanych badań klinicznych na temat skuteczności tych terapii w populacji chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E, gdzie obecność mutacji wiąże się z gorszym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem. Eksperti sugerują zwiększenie nakładów na ochronę zdrowia, zwłaszcza na zapewnienie większej dostępności do świadczeń szpitalnych i nowych technologii lekowych oraz zapewnienie dostępu do leków zgodnie z aktualnym stanem wiedzy i rekomendacjami towarzystw medycznych. Wykrywanie raka płuca w stadium wcześniejszego zaawansowania, wprowadzenie ośrodków kompetencji w opiece nad chorymi na raka płuca, zwiększenie odsetka chorych poddawanych diagnostyce molekularnej oraz refundacja terapii celowanych w I linii i kolejnych liniach leczenia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie jednoramienne PHAROS (aktualizacja przeżycia całkowitego, publikacja Johnson 2025) oceniające skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.

Pacjenci nieleczeni wcześniej:

- ORR (niezależna ocena radiologiczna): 75% (95% CI: 62; 85),
- mDOR: 40,0 miesięcy (95% CI: 23,2; NO),
- mPFS (niezależna ocena radiologiczna): 30,4 miesiąca (95% CI: 15,7; NO),
- mOS: 52,3 miesiąca (95% CI: 46,8; 58,3).

Pacjenci leczeni wcześniej:

- ORR (niezależna ocena radiologiczna): 49% (95% CI: 32; 65),
- mDOR: 16,7 miesiąca (95% CI: 7,4; NO),
- mPFS (niezależna ocena radiologiczna): 9,3 miesiąca (95% CI: 6,2; 24,8),
- mOS: 48,2 miesiąca (95% CI: 41,6; 57,4).

### **Porównanie pośrednie (MAIC), pierwsza linia leczenia**

#### **ENKO + BINIM vs PEMBRO + ChT**

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (ENKO + BINIM) w porównaniu z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO + ChT) w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS) [redacted]
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [redacted]

#### **ENKO + BINIM vs ChT**

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z chemioterapią w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS) [redacted]
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [redacted]

W ramach drugiej linii leczenia przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania wnioskowanej technologii z koszykiem komparatorów – terapią immunonkologiczną. W koszyku uwzględniono szereg interwencji o potencjalnie różnych skutecznościach, bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej, nie dostarczając dowodów na ich równorzędność.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki analizy bezpieczeństwa oparto na danych raportowanych w jednoramiennym badaniu PHAROS.

Zdarzenia niepożądane raportowano u 94% pacjentów.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły:

- nudności (50% pacjentów),
- biegunka (43%),
- zmęczenie (32%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia wystąpiły u 15 pacjentów (15%). Najczęstsze TRAE stanowiły biegunka (2%), nudności (2%) i wymioty (2%). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 14% pacjentów, przy czym najczęstszym z nich było zapalenie jelita grubego (3%).

Zgon raportowano 30 pacjentów (31%). Główne przyczyny zgonu stanowiły: progresja choroby (24%), zdarzenia niepożądane (2%) lub inne przyczyny (4%). Jeden pacjent zmarł z powodu krwotoku śródczaszkowego, który został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem.

Nie przedstawiono wyników porównania wnioskowanej technologii z komparatorami pod względem bezpieczeństwa.

**Analiza ekonomiczna**Analiza kosztów-użyteczności (CUA), perspektywa płatnika publicznego, dożywotni horyzont czasowy*Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych*

Bez uwzględnienia RSS:

- ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:
  - 305 223 PLN/QALY vs pembrolizumab
  - 472 164 PLN/QALY vs atezolizumab
  - 512 868 PLN/QALY vs cemiplimab
  - 265 729 PLN/QALY vs pembrolizumab + pemetreksed + cisplatyna
  - 268 122 PLN/QALY vs pembrolizumab + pemetreksed + karboplatyna
  - 192 224 PLN/QALY vs niwolumab + ipilimumab + cisplatyna
  - 194 617 PLN/QALY vs niwolumab + ipilimumab + karboplatyna
  - 636 011 PLN/QALY vs cemiplimab + pemetreksed + cisplatyna
  - 629 677 PLN/QALY vs cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna
  - 612 954 PLN/QALY vs pemetreksed + cisplatyna
  - 610 079 PLN/QALY vs pemetreksed + karboplatyna
  - 645 242 PLN/QALY vs chemioterapia

Podsumowując: bez uwzględnienia RSS ICUR przekracza próg opłacalności we wszystkich porównaniach, z wyjątkiem porównań z niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (zarówno z cisplatyną, jak i z karboplatyną).

Z uwzględnieniem RSS:

- ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:
  - [redacted] vs pembrolizumab
  - [redacted] vs atezolizumab
  - [redacted] vs cemiplimab
  - [redacted] vs pembrolizumab + pemetreksed + cisplatyna
  - [redacted] vs pembrolizumab + pemetreksed + karboplatyna
  - [redacted] vs niwolumab + ipilimumab + cisplatyna
  - [redacted] vs niwolumab + ipilimumab + karboplatyna
  - [redacted] vs cemiplimab + pemetreksed + cisplatyna
  - [redacted] vs cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna
  - [redacted] vs pemetreksed + cisplatyna
  - [redacted] vs pemetreksed + karboplatyna
  - [redacted] vs chemioterapia

*Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

Bez uwzględnienia RSS:

- ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:
  - 322 193 PLN/QALY vs atezolizumab
  - 218 994 PLN/QALY vs niwolumab

- 484 469 PLN/QALY vs chemioterapia

Z uwzględnieniem RSS:

- ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:
  - [REDAKTOWANO] vs atezolizumab
  - [REDAKTOWANO] vs niwolumab
  - [REDAKTOWANO] vs chemioterapia

Podsumowując, bez RSS ICUR przekracza próg w porównaniu z atezolizumabem i chemioterapią, natomiast przy uwzględnieniu RSS [REDAKTOWANO]

W związku z wynikami porównania pośredniego – MAIC, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ porównanie pośrednie zostało przeprowadzone bez wykorzystania randomizowanych badań klinicznych (RCT), a jedynie na podstawie badań jednoramiennych.

Analitycy Agencji obliczyli wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), a także skalkulowali urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

[REDAKTOWANO]

Przeprowadzono zarówno scenariuszową, jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ zmian kluczowych parametrów, takich jak horyzont czasowy, dyskontowanie, założenia dotyczące skuteczności leczenia, użyteczności, charakterystyki populacji oraz kosztów. Dodatkowo wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości z wykorzystaniem symulacji Monte Carlo, którą zaprezentowano na wykresach rozrzutu oraz krzywych akceptowalności. Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki były najbardziej wrażliwe na założenia dotyczące dopasowania krzywej czasu do przerywania leczenia (scenariusz L) oraz krzywej PFS (scenariusz D2), a w dalszej kolejności na założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B). Ponadto, we wszystkich analizowanych porównaniach prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej technologii zawierało się w przedziale od 0% w wariancie bez RSS [REDAKTOWANO], w zależności od zastosowanego komparatora i populacji pacjentów

[REDAKTOWANO]

Do najważniejszych ograniczeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy należą: brak porównawczych danych klinicznych i oparcie oceny skuteczności wnioskowanej technologii na jednoramiennym badaniu PHAROS, wykorzystanie danych dla komparatorów pochodzących z amerykańskiego rejestru FLATIRON HEALTH z heterogenicznym koszykiem interwencji bez wykazania ich równorzędności oraz adekwatności do populacji polskiej, brak możliwości przeprowadzenia walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej modelu, pominięcie analiz ekonomicznych dla części istotnych komparatorów bez należytego uzasadnienia, uwzględnienie w analizie prezentacji produktów leczniczych nieobjętych zakresem wniosku refundacyjnego, a także występowanie błędów redakcyjnych i niespójności merytorycznych utrudniających jednoznaczną interpretację wyników.

#### **Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego**

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem wynosi [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku refundacji oraz [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDAKTOWANO] w wariancie z RSS oraz ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego w wariancie bez RSS. Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariancie prawdopodobnym w I roku analizy

wyniosą [redacted] (z RSS) oraz 324 240 (bez RSS), z kolei w II roku [redacted] (z RSS) oraz 2 495 935 zł (bez RSS).

Do najważniejszych ograniczeń analizy wpływu na budżet należą: oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością wynikającą z przyjętych założeń oraz dostępnych danych. Wielkość populacji została określona w sposób pośredni na podstawie danych z KRN, raportu COGNOSCO oraz dokumentu NICE, bez weryfikacji w innych źródłach, założenia dotyczące udziałów przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparto wyłącznie na opiniach dwóch ekspertów klinicznych, bez wsparcia dodatkowymi danymi lub analizą źródeł literaturowych, rozbieżność częstości mutacji BRAF V600E (6% vs 2,1%) nie została uwzględniona ani przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną rekomendację pozytywną wydaną przez G-BA, jednak bez wykazania dodatkowej korzyści klinicznej (IQWiG), a także dwie rekomendacje negatywne – wydane przez NICE oraz SMC. Ponadto agencja HAS wydała dwa odrębne stanowiska odnoszące się do poszczególnych linii leczenia: dla I linii leczenia – stanowisko negatywne, natomiast dla II linii leczenia – stanowisko pozytywne. W rekomendacjach negatywnych wskazuje się, że dostępne dowody kliniczne i ekonomiczne nie potwierdzają opłacalności stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją BRAF V600E (NICE), a także że brak przedłożenia kompletnego zgłoszenia przez podmiot odpowiedzialny uniemożliwił ocenę i wydanie rekomendacji pozytywnej (SMC). W rekomendacji HAS dla I linii leczenia enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem nie został zalecany z uwagi na brak danych porównawczych z terapiami standardowymi, brak dowodów na poprawę przeżycia, istnienie skutecznych alternatyw (immunoterapia ± chemioterapia), wysoką toksyczność oraz brak danych dotyczących jakości życia. Natomiast w przypadku II i kolejnych linii leczenia rekomendacja jest pozytywna – wskazuje się, że terapia wykazuje udowodniony odsetek odpowiedzi u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii, brak dostępnych opcji celowanych w mutację niezaspokojone potrzeby medyczne populacji.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mektovi, <i>Binimetinibum</i>, tabl. powł., 45 mg, 28 szt., kod GTIN: 03573994008231,</li> <li>• Mektovi, <i>Binimetinibum</i>, tabl. powł., 15 mg, 84 szt., kod GTIN: 03573994003922,</li> <li>• Braftovi, <i>Encorafenibum</i>, kaps. twarde, 75 mg, 42 szt. kod GTIN: 03573994003946.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kod ATC</b>                                                                   | Braftovi: L01EC03<br>Mektovi: L01EE03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Droga podania</b>                                                             | Podanie doustne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                                     | <p><b>Braftovi</b></p> <p>Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił &gt;30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach in vitro i in vivo. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. wild)</p> <p><b>Mektovi</b></p> <p>Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek. W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetynib hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.</p> <p><b>Braftovi w skojarzeniu z Mektovi</b></p> <p>W skojarzeniu z binimetynibem Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK, patrz punkt 5.1 ChPL binimetynibu) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków w monoterapii</p>                                      |
| <b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>                                | <p><b>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją V600E w genie <i>BRAF</i> do leczenia pierwszej lub kolejnych linii z zastosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego</li> <li>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego,</li> <li>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</li> </ol> </li> <li>2) obecność mutacji V600E w genie <i>BRAF</i> potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>4) nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia dopuszcza się stosowanie monoterapii) i/lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji)</li> <li>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>7) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> </ol> |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekczniczego (dalej ChPL);</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania enkorafenibu i binimetynibu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | <p><i>Braftovi/Mektovi</i></p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023.</p> <p>Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku Braftovi/Mektovi w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E do obrotu została wydana 30.08.2024 r.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <p><i>Mektovi</i></p> <p><u>Czerniak</u></p> <p>Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)</u></p> <p>Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E</p> <p><i>Braftovi</i></p> <p><u>Czerniak</u></p> <p>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.</p> <p><u>Rak jelita grubego (CRC)</u></p> <p>Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)</u></p> <p>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.</p> |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | Nie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Źródło: ChPL Mektovi, ChPL Braftovi

## 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Grupa Raka Płuca (PGRP) (<https://polgrp.org.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI);
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.12.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 25.07.2024 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnalezione wytyczne kliniczne wydane po dacie rejestracji wnioskowanej technologii (ESMO 2025, NCCN 2025, ASCO 2025) rekomendują skojarzenie enkorafenibu z binimetynibem w leczeniu NDRP z rozpoznaną mutacją

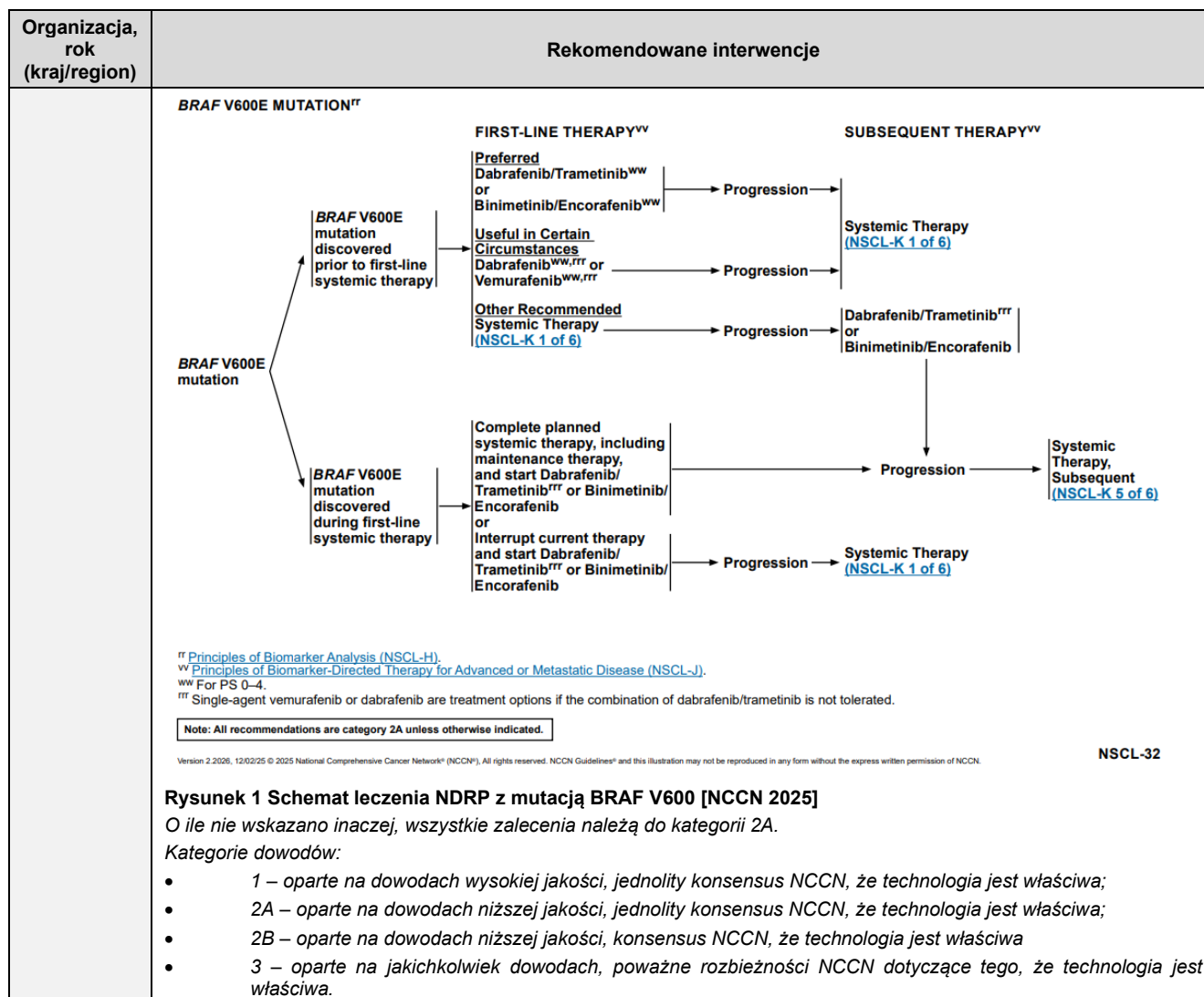
BRAF V600E. Inny zalecany schemat w odnalezionych dokumentach, który można zastosować wśród pacjentów z tą mutacją stanowi skojarzenie dabrafenibu z trametynibem, które w Polsce nie jest obecnie finansowane.

Polskie wytyczne PTOK 2025 nie zawierają wnioskowanej technologii wśród leków rekomendowanych w leczeniu ukierunkowanym molekularnie NDRP, jednak przedstawiono w nich informację na temat odsetka odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących enkorafenib i binimetynib oraz przedstawiono odpowiedź na leczenie oraz medianę czasu do progresji obserwowane przy leczeniu dabrafenibem z trametynibem.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PTOK 2025                      | <p><u>Wytyczne kliniczne w leczeniu NDRP- leczenie ukierunkowane molekularnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A).</li> <li>• Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z CHT wielolekową z udziałem pochodnej platyny (I, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektynib lub entrektynib (II, A).</li> <li>• Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A).</li> <li>• Chorzy z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math>, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumambem, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT lub CHT (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, lub CHT jednolekową (I, A).</li> <li>• W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe (I, A).</li> <li>• U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykanym (III, B).</li> <li>• W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub RT) (III, B).</li> <li>• U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć paliatywną RT (I, A).</li> <li>• U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).</li> </ul> <p>U chorych z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym zastosowanie dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) z trametynibem (inhibitor kinazy MEK) pozwala uzyskać 63% odpowiedzi i medianę czasu do progresji 9,7 miesiąca. Połączenie enkorafenibu i binimetynibu w tej grupie chorych pozwala uzyskać w pierwszej i drugiej linii leczenia odsetki odpowiedzi wynoszące — odpowiednio — 75% i 46%.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</li> <li>• II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</li> <li>• III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</li> <li>• B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</li> </ul> |
| ESMO 2025                      | <p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przerzutowego, onkogenego NDRP</u></p> <p>Leczenie pacjentów z mutacją BRAF V600</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się hamowanie mutacji BRAF-MEK za pomocą dabrafenibu–trametinibu [wynik ESMO-MCBS v2.0: 2] lub enkorafenibu–binimetynibu [wynik ESMO-MCBS v2.0: 3] [III, A].</li> <li>• Po progresji choroby zaleca się inhibitory BRAF-MEK, jeśli nie zastosowano ich w leczeniu pierwszego rzutu [III, A]; enkorafenib–binimetynib; wynik ESMO-MCBS v2.0: 3; dabrafenib–trametinib; wynik ESMO-MCBS v2.0: 2].</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli pacjenci otrzymali inhibitory BRAF-MEK w ramach leczenia pierwszego rzutu, można im zaproponować chemioterapię opartą na platynie z immunoterapią lub bez niej w ramach leczenia drugiego rzutu, jeśli nie mają historii palenia tytoniu [IV, A]. W przypadku pacjentów z historią palenia tytoniu należy rozważyć immunoterapię z chemioterapią lub bez niej, zgodnie z wytycznymi ESMO CPG dotyczącymi mNSCLC bez uzależnienia od onkogenów [IV, B].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i></p> |
| ASCO 2025                      | <p><u>Wytyczne kliniczne w leczeniu IV stadium NDRP</u></p> <p><u>Pacjenci z mutacją BRAF V600E</u></p> <p>1.10. Klinicysta może zaoferować dabrafenib i trametinib lub enkorafenib z binimetynibem (poziom dowodów niski rekomendacja silna)</p> <p>1.11. Jeśli nie można zastosować wyżej wymienionych schematów, klinicysta może zaoferować terapię standardową dla I linii powołując się na wytyczne dla leczenia nieonkogennego (poziom dowodów niski; rekomendacja silna)</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowana – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne.</i></p> <p><i>Niska – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Sila zalecenia:</u></p> <p><i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| NCCN 2025                      | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600</u></p> <p><u>Mutacja BRAF V600 wykryta przed pierwszą linią leczenia systemowego:</u></p> <p>Terapia I rzutu:</p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib/trametinib;</li> <li>binimetynib/enkorafenib.</li> </ul> <p>Przydatne w niektórych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dabrafenib;</li> <li>wemurafenib.</li> </ul> <p>Inne rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie systemowe.</li> </ul> <p><u>Mutacja BRAF V600 wykryta w trakcie pierwszej linii leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ukończenie leczenia systemowego wraz z leczeniem podtrzymującym i rozpoczęcie podawania dabrafenibu/trametinibu lub binimetynibu/enkorafenibu lub</li> <li>przerwanie obecnego leczenia i rozpoczęcie leczenia dabrafenibem/trametinibem lub binimetynibem/enkorafenibem.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



NSCL-32

Skróty: NSCLC/NDRP -niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma), BRAF V600 –substytucja waliny na kwas glutaminowy w kodonie 600 genu BRAF; MEK – kinaza aktywowana mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase); Cht/CHT – chemioterapia; EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); ROS1- receptor o aktywności kinazy tyrozynowej (ang. receptor tyrosine kinase); ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); NTRK – neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase); RT – radioterapia;

### 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                                                                               | Spójność w analizach                                      | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ocena Agencji                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 linia leczenia                                                                         |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   |
| Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny                           | Brak spójności w doborze komparatorów pomiędzy analizami. | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. | Porównanie przeprowadzone jedynie z wybranymi komparatorami – z pembrolizumabem w skojarzeniu oraz z chemioterapią. Pominięto pozostałe technologie opcjonalne w ramach oceny skuteczności w analizie klinicznej. |
| Niwolumab skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny | Szczegóły pod tabelą.                                     | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                  |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  |                                                           | niepłaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PDL1 < 50%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny                     |                                                           | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pembrolizumab                                                                                    |                                                           | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 ≥ 50%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Atezolizumab                                                                                     |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Cemiplimab                                                                                       |                                                           | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 ≥ 50%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitaksemem i pochodną platyny |                                                           | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 ≥ 1%. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Chemioterapia (pemetreksed w skojarzeniu z pochodnymi platyny)                                   |                                                           | Terapia wskazana przez eksperta klinicznego oraz refundowana ze środków publicznych.                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>2 linia leczenia</b>                                                                          |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Atezolizumab                                                                                     |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Niwolumab                                                                                        |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nintedanib                                                                                       | Brak spójności w doborze komparatorów pomiędzy analizami. | Terapia stosowana u chorych w leczeniu ≥2 linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii). Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.                                                                 | W ramach analizy skuteczności przeprowadzono porównanie z koszykiem komparatorów. We włączonym badaniu FLATIRON komparatory dla dabrafenibu + trametynibu w 2 linii leczenia stanowiły koszyk „terapii immuno-onkologicznych” w skład którego wchodziły: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab oraz durwalumab. Zgodnie z przyjętym doбором komparatorów pembrolizumab ani durwalumab nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej technologii w tej linii leczenia, a do przeprowadzonego porównania pośredniego wykorzystano wymieniony koszyk terapii. Szczegóły pod tabelą. |
| Chemioterapia (docetaksel, winorelbina, gemcytabina, pemetreksed)                                | Szczegóły pod tabelą.                                     | Terapia wskazana przez eksperta klinicznego oraz refundowana ze środków publicznych.                                                                                                                                                                                                                                                            | Nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii z chemioterapią w ramach 2 linii leczenia w AKL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem                                                          |                                                           | Terapia stosowana oraz refundowana w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych w 2 i kolejnych liniach leczenia. W przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie może być stosowany wśród pacjentów z rakiem gruczolowym płuca.                                                          | Technologia opcjonalna obecnie niefinansowana w Polsce.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca porównał się z wybranymi technologiami – w ramach I linii z pembrolizumabem w skojarzeniu oraz z samą chemioterapią, z kolei w ramach II linii leczenia z koszykiem komparatorów oraz nierefundowanym w Polsce dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Jednocześnie

w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaznaczył, że „(...) terapia immunoonkologiczna to leczenie, które pobudza lub „odhamowuje” układ odpornościowy pacjenta, aby rozpoznawał i niszczył komórki nowotworowe. W praktyce klinicznej pod tym hasłem rozumie się leki z grup inhibitorów punktów kontrolnych (checkpoint inhibitors) tj. anty-PD-1: np. pembrolizumab, nivolumab, anty-PD-L1: np. atezolizumab, durvalumab, anty-CTLA-4: np. ipilimumab, tremelimumab”. W opinii analityków Agencji przedstawione wyjaśnienie ma charakter ogólny i jest niejednoznaczne, gdyż nie wskazuje, które konkretne technologie opcjonalne zostały uwzględnione w ramach tej kategorii terapeutycznej, ani w jakim zakresie stanowiły one podstawę przeprowadzonych porównań.

Z kolei w ramach analizy ekonomicznej dobór komparatorów różnił się względem analizy klinicznej. Komparatory uwzględnione w ramach I linii stanowiły: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitaksemem i pochodną platyny oraz chemioterapia. Technologie opcjonalne uwzględnione w ramach 2 i kolejnych linii leczenia stanowiły: atezolizumab, nivolumab oraz chemioterapia. Zatem, dla części komparatorów zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego, tj. durvalumabu z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia oraz nintedanibu i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w kolejnych liniach leczenia, nie przeprowadzono analizy ekonomicznej. Nie przedstawiono podstawowego zestawienia kosztów stosowania tych technologii oraz jednocześnie w analizach nie przedstawiono uzasadnienia dla braku wykonania takich porównań. Ponadto, w zaktualizowanych analizach przesłanych w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zawarł informację, iż „(...) na podstawie opinii eksperta klinicznego, w analizie przyjęto założenie, że wnioskowana technologia nie będzie bezpośrednio konkutowała z terapią dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem”. Nie przedstawiono uzasadnienia analitycznego ani dowodowego dla takiego założenia. Pomimo że terapia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem jest nierefundowana w Polsce, została ona wskazana jako komparator w analizie problemu decyzyjnego, podczas gdy w dalszej części dokumentacji przyjęto założenie, że wnioskowana technologia nie będzie z nią bezpośrednio konkutować. Takie postępowanie nie zostało uzasadnione i budzi wątpliwości co do zasadności uwzględnienia tego komparatora oraz konsekwencji jego pominięcia w analizie ekonomicznej.

Podsumowując, analitycy Agencji wskazują, że krytycznym ograniczeniem wyboru technologii alternatywnych dla enkorafenibu z binimetynibem jest niespójność w doborze komparatorów pomiędzy poszczególnymi analizami (APD, AKL, AE, BIA) oraz brak kompletnych danych dotyczących ich skuteczności lub równoważności, w tym kwestii podnoszonych w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                      | Uwagi oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | 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. | Brak uwag.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Interwencja</b>    | Enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z binimetynibem stosowany zgodnie z ChPL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.                                                                                   | Brak uwag.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Komparatory</b>    | <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Cemiplimab stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny stosowany zgodnie z ChPL</li> <li>• Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitaksemem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany zgodnie z ChPL;</li> </ul> <p>Kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nintedanib stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Niwolumab stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Atezolizumab stosowany zgodnie z ChPL;</li> <li>• Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem stosowany zgodnie z ChPL.</li> </ul> | Technologie opcjonalne podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.                                                                                                      | Komparatory włączone do kryteriów selekcji badań są niezgodne ze wskazanymi przez Wnioskodawcę komparatorami w ramach schematu PICO. W kryteriach selekcji nie uwzględniono chemioterapii wymienianej jako technologia opcjonalna zarówno w ramach 1 jak i 2 linii leczenia. |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.                                                                              | Brak uwag.                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia i działania niepożądane.</li> </ul> Jakość życia.                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| <b>Typ badań</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane z grupą kontrolną.</li> <li>• Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</li> <li>• Badania jednoramienne (w przypadku braku badań z grupą kontrolną).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy przypadków.</li> <li>• Odpowiedzi/komentarze na badania.</li> <li>• Badania poglądowe.</li> <li>• Badania retrospektywne.</li> <li>• Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</li> <li>• 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).</li> <li>• Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</li> </ul> | Brak uwag. |
| <b>Inne kryteria</b> | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                             | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -          |

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 otwarte, jednoramienne badania kliniczne:

- PHAROS, w którym interwencję stanowił enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem,
- Planchard 2016, w którym interwencję stanowił dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem

oraz jedno badanie retrospektywne (FLATIRON), w którym porównywano dane dotyczące interwencji dabrafenib plus trametynib (dane z badania klinicznego) vs standardowe leczenie (dane z bazy danych Flatiron Health).

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie PHAROS (Johnson 2025), które stanowiło aktualizację w zakresie OS. Wyniki badania zaprezentowano w rozdz. 4.2 niniejsza AWA.

**Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Badanie                                                                                          | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Porównywane interwencje                                                                                                | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PHAROS</b><br>(Johnson 2025; Riely 2024, Smit 2024, Riely 2023)<br><br><i>Sponsor: Pfizer</i> | Otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie drugiej fazy<br>Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana czasu obserwacji dla OS u pacjentów nieleczonych wcześniej: 47,6 m-ca (Johnson 2025); data odcięcia: 14 marca 2025 r.);</li> <li>• mediana czasu obserwacji dla OS u pacjentów leczonych wcześniej: 48,2 m-ca (Melissa 2025); data odcięcia: 14 marca 2025 r.)</li> </ul> | Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem; N=98 (ITT)</li> </ul> | Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP w stadium IV.</li> <li>• Obecność mutacji BRAFV600E w tkance raka płuca.</li> <li>• Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni lub którzy otrzymali chemioterapię pierwszego rzutu lub leczenie rzutu przeciwciałami anty-PD-1/anty-PD-L1.</li> <li>• Obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.</li> <li>• Wydolność według skali ECOG 0- 1.</li> <li>• Prawidłowa funkcja szpiku kostnego.</li> </ul> | Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywny wskaźnik odpowiedzi oceniany wg IRR (ORR IRR)</li> </ul> Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)</li> <li>• Wskaźnik kontroli odpowiedzi (DCR)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi wg IRR</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi wg IRC</li> <li>• Bezpieczeństwa</li> </ul> |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | <p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,2 miesiąca w przypadku enkorafenibu i 8,4 miesiąca w przypadku binimetynibu (Riely 2023).</p> <p>Hipoteza: Zerowa</p>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa funkcja wątroby i nerek.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z udokumentowaną obecnością mutacji EGFR, rearanżacji genu ALK oraz ROS1.</li> <li>• Pacjenci, którzy: otrzymali więcej niż jedną linię leczenia systemowego, byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF,</li> <li>• Pacjenci z istotnie zaburzoną funkcją sercowo-naczyniową lub poważnymi chorobami układu krążenia.</li> <li>• Pacjenci z udarem mózgu.</li> <li>• Historia zakrzepicy żyły siatkówki (RVO) lub czynniki ryzyka RVO.</li> <li>• Choroby zwyrodnieniowe siatkówki.</li> <li>• Współistniejące choroby nerwowo-mięśniowe.</li> <li>• Przerzuty do mózgu, choroba opon mózgowo-rdzeniowych.</li> <li>• Zdrowi ochotnicy.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>FLATIRON</b><br/>(Johnson 2022)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation</p> | <p>Badanie retrospektywne</p> <p>Czas obserwacji:<br/>Okres od stycznia 2011 r. do lutego 2020 r.</p> <p>Hipoteza: Zerowa</p>                                                          | <p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib + trametynib (dane z badania klinicznego)</li> </ul> <p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowe leczenie (dane z bazy danych Flatiron Health)</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N=76 (ITT)</p> | <p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznanie raka płuca.</li> <li>• Zaawansowane stadium choroby (IIIB, IIIC, IVA lub IVB).</li> <li>• Minimum 2 udokumentowane wizyty kliniczne.</li> <li>• Rozpoczęcie jednej z terapii w leczeniu przerzutowym.</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat w dniu rozpoczęcia leczenia.</li> <li>• Obecność mutacji BRAF.</li> <li>• Status mutacji BRAF.</li> <li>• Pacjenci nie byli ograniczeni tylko do podtypu BRAFV600E.</li> <li>• Brak mutacji EGFR (wild-type) i negatywny wynik dla fuzji ALK.</li> <li>• Dane o progresji choroby.</li> <li>• Status ECOG 0–2.</li> <li>• Wystarczająca funkcja narządowa</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF lub MEK.</li> <li>• Przerzuty do mózgu.</li> <li>• Cięża.</li> <li>• Wirus zapalenia wątroby B lub C.</li> <li>• Ryzyko sercowo-naczyniowe.</li> <li>• Choroby płuc.</li> <li>• Choroby okulistyczne.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| <p><b>Planchard 2016</b><br/>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>                                      | <p>Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie drugiej fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana czasu obserwacji: 11,6 miesięcy.</li> </ul> <p>Hipoteza Zerowa</p> | <p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib + trametynib; N=57 (ITT)</li> </ul>                                                                                                                                                                                     | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• NDRP z mutacją BRAF V600E w stadium IV</li> <li>• Udokumentowany postęp choroby nowotworowej</li> <li>• Maksymalnie trzy wcześniejsze systemowe terapie</li> <li>• Potwierdzony status mutacji BRAF V600E.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź oceniana przez badacza (OR)</li> </ul> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                              |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność mierzalnej choroby według kryteriów RECIST v1.1</li> <li>• Status ECOG <math>\leq 2</math>.</li> <li>• Przewidywana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące.</li> <li>• Adekwatna ilość tkanki nowotworowej do potwierdzenia centralnego.</li> <li>• Odpowiednia funkcja narządów podstawowych.</li> <li>• Wcześniejsze testowanie na mutacje EGFR i ALK.</li> <li>• Pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK, jeśli byli wcześniej leczeni inhibitorami EGFR-TKI lub ALK.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otrzymanie terapii przeciwnowotworowej w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem terapii.</li> <li>• Otrzymanie eksperymentalnego leku przeciwnowotworowego w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem terapii.</li> <li>• Kobiety w ciąży.</li> <li>• Wirus wątroby typu B lub C.</li> <li>• Pacjenci z historią lub objawami ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>• Historia choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc.</li> <li>• Historia lub obecne objawy zakrzepu żyły siatkówki.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul> |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneks 5-9 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań włączonych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE.

Badanie PHAROS oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (brak punktu ze względu na brak informacji na temat kolejności włączania pacjentów), a badanie Planchard 2016 na 8/8 punktów w skali NICE.

Badanie FLATIRON oceniono na 9 punktów za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji oraz efektywności praktycznej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale Aneks 10 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według Analityków Agencji:

- We włączonym do analizy klinicznej badaniu FLATIRON w ramach 2. linii leczenia w skład terapii immuno-onkologicznej wchodziły durwalumab oraz pembrolizumab, które zgodnie z kryteriami włączenia nie stanowią technologii opcjonalnych dla wnioskowanej technologii w tej linii leczenia. Dodatkowo dane dla ramienia komparatora, pochodzące z rejestru FLATIRON HEALTH, odnoszą się do populacji amerykańskiej i w opinii Agencji mogą nie odpowiadać populacji polskiej. Kwestia ta została podniesiona w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, jednak nie odniesiono się do niej w odpowiedzi wnioskodawcy.
- Nie przeprowadzono porównania skuteczności z komparatorami w ramach pierwszej linii leczenia. Przeprowadzone porównanie ogranicza się do dwóch z ośmiu wymienionych komparatorów (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią).

- Nie przeprowadzono porównania skuteczności w ramach II linii leczenia. Analizę ograniczono do porównania z komparatorem zdefiniowanym jako „terapia immunoonkologiczna”, który nie stanowi właściwego komparatora w opinii Agencji. W ramach „terapii immunoonkologicznej” uwzględniono szereg interwencji o potencjalnie odmiennych profilach skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej, nie przedstawiając dowodów potwierdzających ich równorzędność kliniczną.

#### 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

##### Ograniczenia dostępnych danych według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 7.2.2 AKL wnioskodawcy):

- *Ograniczenia dotyczące czynników zakłócających i rozbieżności w populacji dla porównania pośredniego vs dabrafenib + trametynib w  $\geq 2$ 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 immunoonkologicznej 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 rozbiem na linie leczenia (2. i kolejne linie) w badaniu Planchard 2016.*

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- *Największym ograniczeniem syntezy wyników w ramach niniejszej analizy jest niska jakość dowodów dla terapii wnioskowanej oraz dla komparatorów (badania jednoramienne, badanie retrospektywne z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników dla poszczególnych komparatorów) oraz brak możliwości ilościowego porównania pośredniego z wybranymi komparatorami.*
- *W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie przedstawiono szczegółowych wyników badania jednoramiennego PHAROS, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo połączenia enkorafenibu i binimetinibu u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją BRAF V600E (Riely 2023), w tym danych dotyczących badań dodatkowych uzupełniających (Johnson 2025, Riely 2025, Riely 2024, Smit 2024).*
- *W ramach przeprowadzonego porównania dla drugiej linii leczenia wnioskodawca wykorzystał koszyk komparatorów nazwany „terapią immunoonkologiczną”. W ramach wymienionej terapii immunoonkologicznej uwzględniono szereg interwencji o potencjalnie różnych skutecznościach, bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej, nie dostarczając dowodów na ich równorzędność. W ramach przesłanych uzupełnień w odpowiedzi na pismo dotyczące niezgodności w zakresie wymagań minimalnych wnioskodawca nie odniósł się do kwestii wykorzystania wymienionego koszyka komparatorów. Przesłana odpowiedź dotyczyła jedynie definicji terapii immunoonkologicznej: „Wyjaśniamy, że terapia immunoonkologiczna to leczenie, które pobudza lub „odhamowuje” układ*

*odpornościowy pacjenta, aby rozpoznawał i niszczył komórki nowotworowe. W praktyce klinicznej pod tym hasłem rozumie się leki z grup inhibitorów punktów kontrolnych (checkpoint inhibitors) tj. anty-PD-1: np. pembrolizumab, nivolumab, anty-PD-L1: np. atezolizumab, durvalumab, anty-CTLA-4: np. ipilimumab, tremelimumab.”*

- Wnioskodawca przedstawił porównanie technologii wnioskowanej z chemioterapią wyłącznie w ramach leczenia I linii, natomiast w II linii leczenia porównanie to nie zostało przeprowadzone, pomimo uwzględnienia chemioterapii jako komparatora w tej linii leczenia. Kwestia ta została podniesiona w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, jednak nie odniesiono się do niej w odpowiedzi wnioskodawcy.
- W piśmie dot. uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że w APD oraz w analizie klinicznej wykorzystano dowody dla wszystkich zidentyfikowanych technologii opcjonalnych, w tym również dla technologii wymienionych przez AOTMiT (cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią, durvalumab z tremelimumabem i chemioterapią, nintedanib oraz chemioterapie stosowane w II linii: winorelbina, gemcytabina, pemetreksed), odwołując się do aneksu 1 do analizy klinicznej wnioskodawcy. Jednakże analiza zawartości aneksu 1 wskazuje, że przedstawiono w nim wyłącznie strategie wyszukiwania, bez zaprezentowania dowodów klinicznych dla wszystkich opcjonalnych terapii.
- Kryteria kwalifikacji do programu lekowego przewidują objęcie terapią pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E w I i kolejnych liniach leczenia, przy sprawności w stopniu 0–2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG. W badaniu PHAROS zastosowano jedynie pacjentów o sprawności 0–1, co oznacza, że brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w populacji o sprawności 2.
- Na dzień składania uzupełnień dostępna była zaktualizowana analiza całkowitego przeżycia (OS) z badania fazy II PHAROS dotyczącego enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E. Jednakże ta analiza nie została uwzględniona zaktualizowanej analizie klinicznej wnioskodawcy<sup>3</sup>.
- Nie przeprowadzono porównania technologii wnioskowanej z komparatorami w zakresie analizy bezpieczeństwa.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania jednoramiennego PHAROS (aktualizacja przeżycia całkowitego, publikacja Johnson 2025) oceniającego skuteczność enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w zakresie:

- mediany przeżycia całkowitego (mOS),
- mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS),
- odsetka całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR),
- mediany odpowiedzi na leczenie (mDOR).

98 pacjentów (niepoddanych wcześniej leczeniu, n=59; wcześniej leczonych, n=39) otrzymało enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem.

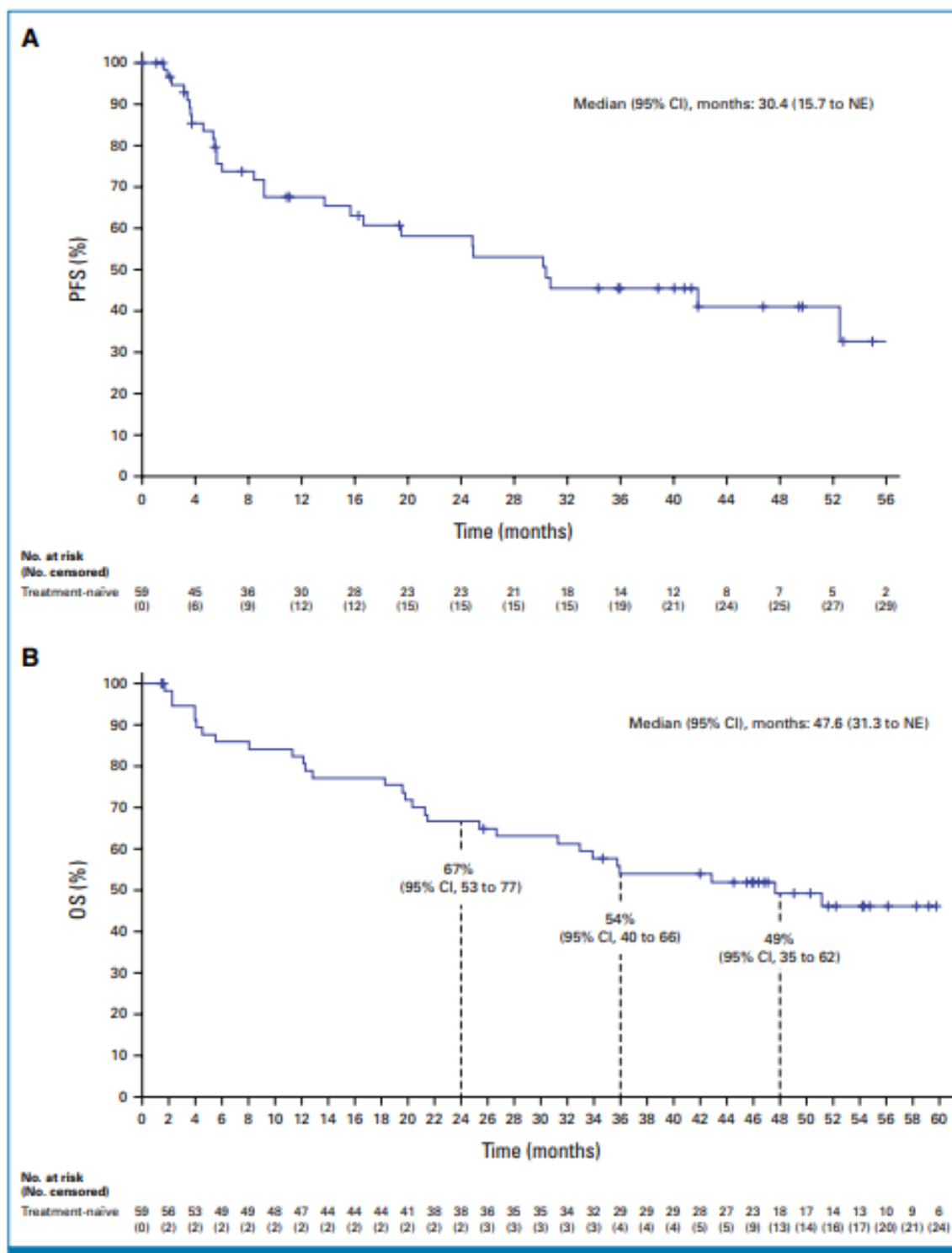
Pacjenci nieleczeni wcześniej:

- ORR (niezależna ocena radiologiczna): 75% (95% CI: 62; 85),
- mDOR: 40,0 miesięcy (95% CI: 23,2; NO),
- mPFS (niezależna ocena radiologiczna): 30,4 miesiąca (95% CI: 15,7; NO),
- mOS: 52,3 miesiąca (95% CI: 46,8; 58,3).

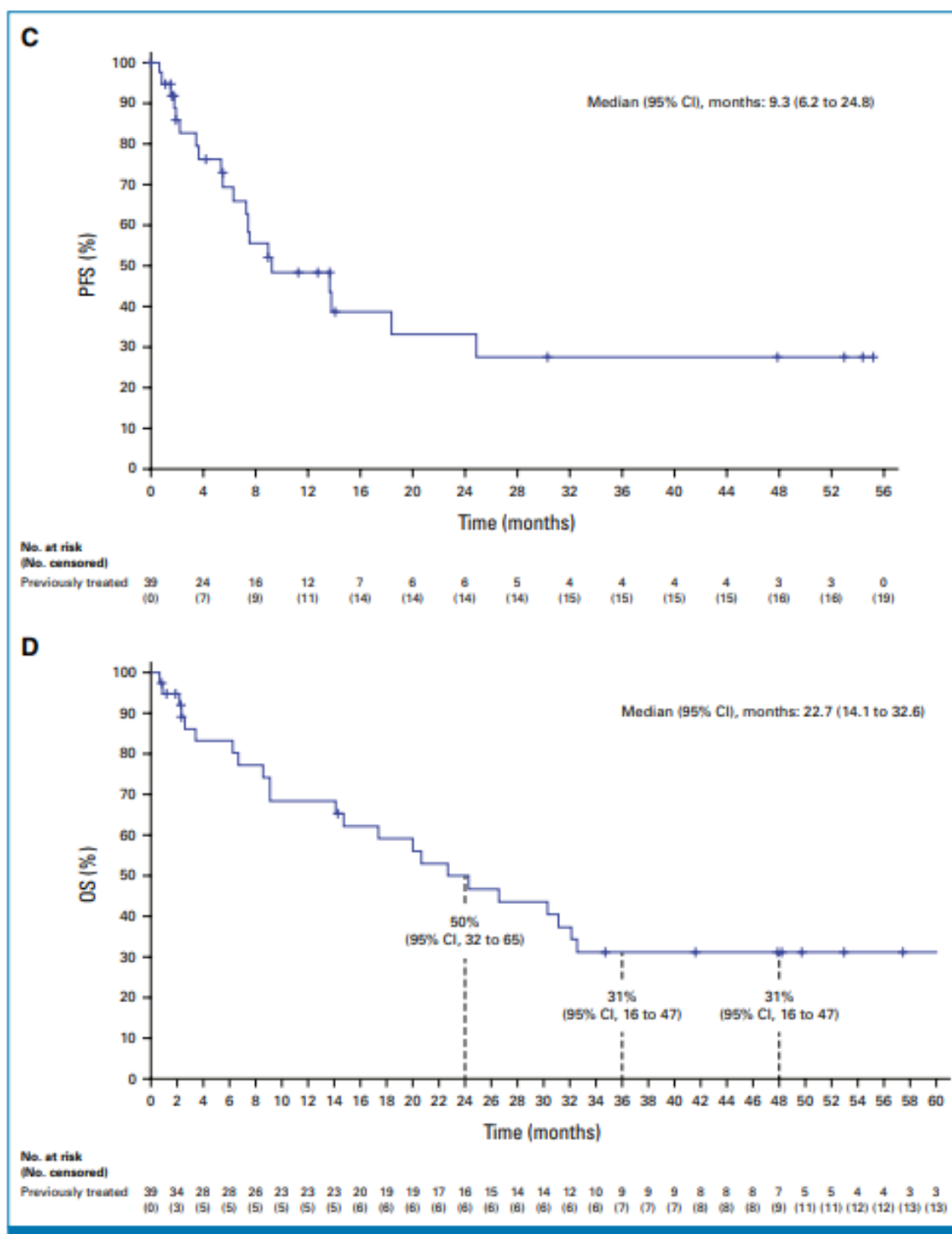
<sup>3</sup> Johnson, M. L., Smit, E. F., Felip, E., Ramalingam, S. S., Ahn, M. J., Tsao, A., Johnson, B. E., Offin, M., Hussein, M., Dagogo-Jack, I., Goldman, J. W., Clarke, J. M., Negrao, M. V., Sanborn, R. E., Morgensztern, D., Usari, T., Wilner, K., Alejandro, L., Rifi, N., Zhang, X., ... Riely, G. J. (2025). Updated Overall Survival Analysis From the Phase II PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 43(35), 3706–3713. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-02023>

Pacjenci leczeni wcześniej:

- ORR (niezależna ocena radiologiczna): 49% (95% CI: 32; 65),
- mDOR: 16,7 miesiąca (95% CI: 7,4; NO),
- mPFS (niezależna ocena radiologiczna): 9,3 miesiąca (95% CI: 6,2; 24,8),
- mOS: 48,2 miesiąca (95% CI: 41,6; 57,4).



Rysunek 2 Krzywa Kaplan-Meiera dotycząca (A) PFS według IRR u pacjentów wcześniej nieleczonych, (B) OS u pacjentów wcześniej nieleczonych; IRR- niezależna ocena radiologiczna (ang. independent radiology review); NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)



Rysunek 3 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca (C) PFS według IRR u pacjentów wcześniej leczonych, (D) OS u pacjentów wcześniej leczonych; IRR- niezależna ocena radiologiczna (ang. independent radiology review); NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)(ciąg dalszy na następnej stronie)

## Porównanie pośrednie

W celu porównania pośredniego wnioskowanej technologii z komparatorami wykonano dopasowane porównanie pośrednie (MAIC) wykorzystując dane z badań PHAROS i FLATIRON zarówno dla porównania w ramach pierwszej jak i drugiej linii leczenia.

We włączonym badaniu FLATIRON interwencje porównywane stanowiły dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w porównaniu z:

- w ramach pierwszej linii leczenia chemioterapia (karboplatyna + pemetreksed; karboplatyna + paklitaksel; karboplatyna + nab-paklitaksel; cisplatyna + pemetreksed; cisplatyna + etopozyd);
- w ramach pierwszej linii leczenia pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + pemetreksed);
- w ramach 2 linii leczenia koszyk „terapii immunoonkologicznych” w skład którego wchodziły: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab oraz durwalumab.

Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – punkt końcowy uwzględniony jedynie w porównaniu ENKO + BINIM vs terapia immunoonkologiczna.

### Pierwsza linia leczenia

#### ENKO + BINIM vs PEMBRO + ChT

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (ENKO + BINIM) w porównaniu z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO + ChT) w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS) ██████████
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ██████████

**Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności ENKO + BINIM vs PEMBRO + ChT; porównanie MAIC; wyniki skorygowane [PHAROS; FLATIRON]**

| Punkt końcowy  | ENKO + BINIM vs PEMBRO + ChT |
|----------------|------------------------------|
| OS (HR 95%CI)  | ██████████                   |
| PFS (HR 95%CI) | ██████████                   |

#### ENKO + BINIM vs ChT

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z chemioterapią (ChT) w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS) ██████████
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ██████████

**Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności ENKO + BINIM vs ChT; porównanie MAIC; wyniki skorygowane [PHAROS; FLATIRON]**

| Punkt końcowy  | ENKO + BINIM vs ChT |
|----------------|---------------------|
| OS (HR 95%CI)  | ██████████          |
| PFS (HR 95%CI) | ██████████          |

W ramach drugiej linii leczenia przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania wnioskowanej technologii z koszykiem komparatorów – terapią immunonkologiczną oraz z nierefundowanym w Polsce schematem dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. W koszyku uwzględniono szereg interwencji o potencjalnie różnych skutecznościach, bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej, nie dostarczając dowodów na ich równorzędność. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania wymienionych wyników w niniejszej analizie. Szczegóły znajdują się w rozdz. 4.1.2. AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie przedstawił porównania dowodów skuteczności ENKO + BINIM w porównaniu z pozostałymi komparatorami w ramach pierwszej oraz drugiej linii leczenia. Szczegóły w rozdziale 3.3 niniejszej AWA.

## 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa oparto na danych raportowanych w jednoramiennym badaniu PHAROS (Riely 2023).

Zdarzenia niepożądane raportowano u 94% pacjentów.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły:

- nudności (50% pacjentów),
- biegunka (43%),
- zmęczenie (32%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia wystąpiły u 15 pacjentów (15%). Najczęstsze TRAE stanowiły biegunka (2%), nudności (2%) i wymioty (2%). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 14% pacjentów, przy czym najczęstszym z nich było zapalenie jelita grubego (3%).

Zgon raportowano 30 pacjentów (31%). Główne przyczyny zgonu stanowiły: progresja choroby (24%), zdarzenia niepożądane (2%) lub inne przyczyny (4%). Jeden pacjent zmarł z powodu krwotoku śródczaszkowego, który został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem.

**Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa ENKO + BINIM [PHAROS]**

| Zdarzenie niepożądane                                      | Enkorafenib + binimetynib (N=98) |                    |                    |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                            | Jakiegokolwiek stopień n (%)     | AE 3 stopnia n (%) | AE 4 stopnia n (%) |
| <b>Jakiegokolwiek zdarzenie (TRAE)</b>                     | 92 (94)                          | 37 (38)            | 3 (3)              |
| <b>Nudności</b>                                            | 49 (50)                          | 3 (3)              | 0                  |
| <b>Biegunka</b>                                            | 42 (43)                          | 4 (4)              | 0                  |
| <b>Zmęczenie</b>                                           | 31 (32)                          | 2 (2)              | 0                  |
| <b>Wymioty</b>                                             | 28 (29)                          | 1 (1)              | 0                  |
| <b>Anemia</b>                                              | 18 (18)                          | 3 (3)              | 0                  |
| <b>Niewyraźne widzenie</b>                                 | 17 (17)                          | 1 (1)              | 0                  |
| <b>Zaparcia</b>                                            | 13 (13)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Podwyższony ALT</b>                                     | 12 (12)                          | 5 (5)              | 0                  |
| <b>Podwyższony AST</b>                                     | 12 (12)                          | 7 (7)              | 0                  |
| <b>Świąd</b>                                               | 12 (12)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</b> | 11 (11)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Obrzęk obwodowy</b>                                     | 11 (11)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Ból brzucha</b>                                         | 10 (10)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Łysienie</b>                                            | 10 (10)                          | 0                  | 0                  |
| <b>Astenia</b>                                             | 10 (100)                         | 3 (3)              | 0                  |
| <b>Suchość skóry</b>                                       | 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).

Nie przedstawiono wyników porównania wnioskowanej technologii z komparatorami w zakresie analizy bezpieczeństwa.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:

##### *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;
- chemioterapia,
- ważony komparator.

##### *2 i kolejne linie leczenia:*

- atezolizumab;
- niwolumab;
- chemioterapia
- ważony komparator.

##### Populacja docelowa

Pacjenci z przerzutowym NSCLC z mutacją BRAFV600E, którzy nie otrzymali leczenia lub otrzymali jedną wcześniejszą linię leczenia.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Założono dożywotni horyzont czasowy, zdefiniowany jako 30 lat.

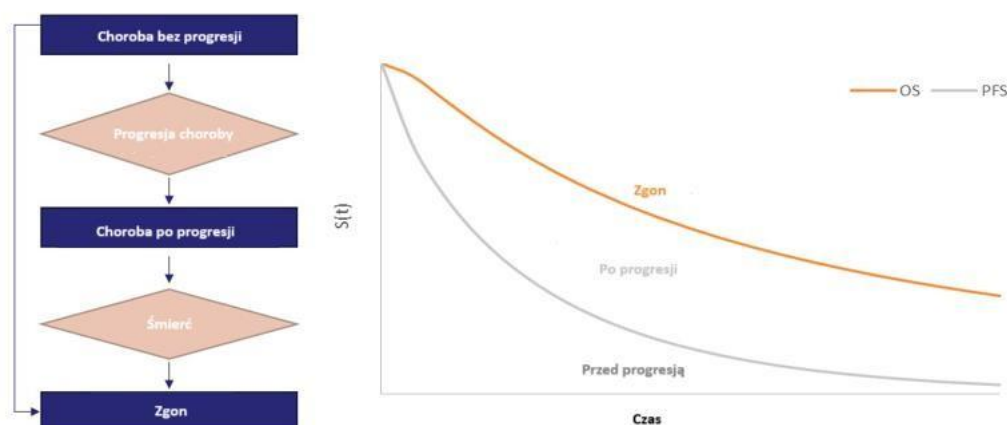
##### Model

Wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model).

W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano raport NICE dla skojarzenia dabrafenibu z trametynibem, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

Model obejmował trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia, które zdefiniowano w następujący sposób:

- stan bez progresji choroby (PF) był stanem zdrowia wyjściowym i definiowano go jako czas od rozpoczęcia stosowania schematu leczenia do progresji choroby lub zgonu,
- stan po progresji choroby (PP) (lub stan progresji choroby (PD)), który obejmował czas od pierwszej progresji choroby do zgonu,
- zgon.



Rysunek 4. Struktura modelu [AE wnioskodawcy]

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

W analizowanym modelu ekonomicznym uwzględniono dane demograficzne raportowane dla pacjentów zakwalifikowanych do badania PHAROS.

Parametry skuteczności modelu w analizach również zostały oszacowane przy użyciu danych z badania PHAROS dotyczących poszczególnych pacjentów w odniesieniu do OS, PFS i czasu do przerwania leczenia (TTD).

Modelowanie przeżywalności opierało się na danych dotyczących OS i PFS z populacji FAS badania PHAROS, natomiast TTD uzyskano z populacji SAS. Aby zamodelować prawdopodobieństwo OS, PFS i TTD w każdym cyklu modelu, krzywe przeżycia zostały dopasowane do indywidualnych danych pacjentów z badania PHAROS oraz z HR ekstrapolowanym z literatury dotyczącej innych komparatorów.

Dane dotyczące chemioterapii zaczerpnięto z badania KEYNOTE-189, natomiast dane dla pembrolizumabu oraz immunoterapii pochodziły z bazy danych Flatiron Health (w którym porównywano dane dotyczące interwencji dabrafenib plus trametynib vs standardowe leczenie). W porównaniu pośrednim zastosowano metodę MAIC, przyjmując szereg konserwatywnych założeń, min. założenie równoważności terapii immunologicznych, pomimo braku danych dotyczących ich biorównoważności.

Odsetki oraz rozkład stosowania kolejnych linii terapii zostały określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem leków (pierwsza i kolejne linie leczenia), podaniem leków (pierwsza i kolejne linie leczenia), diagnostyką i opieką zdrowotną nad pacjentami (przed i po progresji), opieką terminalną oraz zdarzeniami niepożądanymi. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe, dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

### Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu PHAROS nie przeprowadzono pomiarów wyników zgłaszanych przez pacjentów w celu uchwycenia użyteczności leczenia. Z tego względu wykorzystano dane z raportu NICE dla skojarzenia dabrafenibu

z trametynibem. W przypadku drugiej linii leczenia wykorzystano użyteczność po progresji choroby dla stanu przed progresją, a użyteczność po progresji choroby została określona na podstawie opinii ekspertów klinicznych przekazanych przez twórców modelu ekonomicznego. Użyto kwestionariusza EQ-5D.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności (CUA), perspektywa płatnika publicznego, dożywotni horyzont czasowy

*Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych*

**Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych**

| Parametr                          | ENK + BIN | PEMBR          | ATE            | CEMI           | PEMBR + PEM + CIS | PEMBR + PEM + KARB | NIWO + IPI + CIS | NIWO + IPI + KARB | CEMI + PEM + CIS | CEMI + PEM + KARB | PEM + CIS      | PEM + KARB     | ChT            |
|-----------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Efekt [QALY]</b>               | 2,37      | 0,93           | 0,93           | 0,93           | 0,93              | 0,93               | 0,93             | 0,93              | 0,93             | 0,93              | 0,56           | 0,56           | 0,56           |
| <b>Efekt inkrementalny [QALY]</b> |           | 1,43           | 1,43           | 1,43           | 1,43              | 1,43               | 1,43             | 1,43              | 1,43             | 1,43              | 1,80           | 1,80           | 1,80           |
| <b>Bez RSS</b>                    |           |                |                |                |                   |                    |                  |                   |                  |                   |                |                |                |
| <b>Koszt leków [zł]</b>           | 1 171 820 | 712 648        | 477 041        | 418 104        | 773 804           | 770 382            | 882 274          | 878 852           | 241 638          | 249 263           | 74 525         | 76 387         | 21 908         |
| <b>Koszty całkowite [zł]</b>      | 1 228 354 | 790 824        | 551 519        | 493 170        | 847 439           | 844 008            | 952 806          | 949 376           | 316 648          | 325 728           | 122 308        | 127 497        | 64 047         |
| <b>Koszt inkrementalny [zł]</b>   |           | 437 529        | 676 835        | 735 184        | 380 915           | 384 346            | 275 548          | 278 978           | 911 706          | 902 626           | 1 106 046      | 1 100 857      | 1 164 307      |
| <b>ICUR [zł/QALY]</b>             |           | <b>305 223</b> | <b>472 164</b> | <b>512 868</b> | <b>265 729</b>    | <b>268 122</b>     | <b>192 224</b>   | <b>194 617</b>    | <b>636 011</b>   | <b>629 677</b>    | <b>612 954</b> | <b>610 079</b> | <b>645 242</b> |
| <b>RSS</b>                        |           |                |                |                |                   |                    |                  |                   |                  |                   |                |                |                |
| <b>Koszt leków [zł]</b>           |           | 324 615        | 242 921        | 235 521        | 345 804           | 344 803            | 382 086          | 381 085           | 130 452          | 132 789           | 28 076         | 29 402         | 8 655          |
| <b>Koszty całkowite [zł]</b>      |           | 402 792        | 317 399        | 310 587        | 419 439           | 418 429            | 452 619          | 451 610           | 205 461          | 209 253           | 75 859         | 80 512         | 50 794         |
| <b>Koszt inkrementalny [zł]</b>   |           |                |                |                |                   |                    |                  |                   |                  |                   |                |                |                |
| <b>ICUR [zł/QALY]</b>             |           |                |                |                |                   |                    |                  |                   |                  |                   |                |                |                |

*Populacja pacjentów wcześniej leczonych***Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej dla populacji pacjentów wcześniej leczonych**

| Parametr                   | ENK + BIN | ATE            | NIWO           | ChT            |
|----------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Efekt [QALY]               | 1,48      | 0,88           | 0,88           | 0,43           |
| Efekt inkrementalny [QALY] |           | 0,61           | 0,61           | 1,06           |
| <b>Bez RSS</b>             |           |                |                |                |
| Koszt leków [zł]           | 554 117   | 338 736        | 419 369        | 51 226         |
| Koszty całkowite [zł]      | 596 783   | 401 222        | 463 861        | 85 345         |
| Koszt inkrementalny [zł]   |           | 195 561        | 132 923        | 511 438        |
| ICUR [zł/QALY]             |           | <b>322 193</b> | <b>218 994</b> | <b>484 469</b> |
| <b>RSS</b>                 |           |                |                |                |
| Koszt leków [zł]           |           | 169 114        | 218 842        | 22 427         |
| Koszty całkowite [zł]      |           | 231 600        | 263 334        | 56 546         |
| Koszt inkrementalny [zł]   |           |                |                |                |
| ICUR [zł/QALY]             |           |                |                |                |

*Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych*

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, bez uwzględnienia RSS, oszacowany ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wyniósł 305 223 PLN/QALY w porównaniu z pembrolizumabem, 472 164 PLN/QALY względem atezolizumabu, 512 868 PLN/QALY względem cemiplimabu, 265 729 PLN/QALY względem pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksesem i cisplatyną, 268 122 PLN/QALY względem pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksesem i karboplatiną, 192 224 PLN/QALY względem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną, 194 617 PLN/QALY względem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatiną, 636 011 PLN/QALY względem cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksesem i cisplatyną, 629 677 PLN/QALY względem cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksesem i karboplatiną, 612 954 PLN/QALY względem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, 610 079 PLN/QALY względem pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną oraz 645 242 PLN/QALY względem chemioterapii. Oszacowane wartości ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem przekraczały próg opłacalności<sup>4</sup> we wszystkich porównaniach, z wyjątkiem porównań z niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (zarówno z cisplatyną, jak i z karboplatiną)

Z kolei przy uwzględnieniu RSS, oszacowany ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wyniósł [redacted] w porównaniu z pembrolizumabem, [redacted] względem atezolizumabu, [redacted] względem cemiplimabu, [redacted] względem pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksesem i cisplatyną, [redacted] względem pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksesem i karboplatiną, [redacted] względem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną, [redacted] względem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatiną, [redacted] względem cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksesem i cisplatyną, [redacted] względem cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksesem i karboplatiną, [redacted] względem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, [redacted] względem pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną oraz [redacted] względem chemioterapii.

*Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS, ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wyniósł 322 193 PLN/QALY w porównaniu z atezolizumabem, 218 994 PLN/QALY względem niwolumabu oraz 484 469 PLN/QALY względem chemioterapii. Oszacowane wartości ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem przekraczały próg opłacalności w porównaniu z atezolizumabem i chemioterapią, natomiast w porównaniu z niwolumabem ICUR znajdowały się poniżej progu opłacalności.

<sup>4</sup> 244 821 PLN/QALY

Przy uwzględnieniu RSS, ICUR dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem wyniósł [REDACTED]  
w porównaniu z atezolizumabem, terapia w porównaniu z niwolumabem [REDACTED]  
a w porównaniu z chemioterapią ICUR wyniósł [REDACTED]

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, [REDACTED]

### Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

**Tabela 12. Wyliczenia ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (z RSS)**

| Progowa CZN                              | PEMB<br>R  | ATE        | CEMI       | PEMBR<br>+ PEM +<br>CIS | PEMBR<br>+ PEM +<br>KARB | NIWO +<br>IPI + CIS | NIWO +<br>IPI +<br>KARB | CEMI +<br>PEM +<br>CIS | CEMI +<br>PEM +<br>KARB | PEM +<br>CIS | PEM +<br>KARB | ChT        |
|------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|---------------|------------|
| Braftovi 75 mg<br>(dla ICUR) [zł]        | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]               | [REDACTED]          | [REDACTED]              | [REDACTED]             | [REDACTED]              | [REDACTED]   | [REDACTED]    | [REDACTED] |
| Mektovi 15 mg i 45<br>mg (dla ICUR) [zł] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]               | [REDACTED]          | [REDACTED]              | [REDACTED]             | [REDACTED]              | [REDACTED]   | [REDACTED]    | [REDACTED] |

Dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych ceny progowe netto technologii wnioskowanej, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości progu, kształtują się następująco:

Braftovi 75 mg: cena progowa mieści się w zakresie [REDACTED]

Mektovi 15 mg + 45 mg: cena progowa mieści się w zakresie [REDACTED]

### Populacja pacjentów wcześniej leczonych

**Tabela 13. Wyliczenia ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (z RSS)**

| Progowa CZN                           | ATE        | NIWO       | ChT        |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Braftovi 75 mg (dla ICUR) [zł]        | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Mektovi 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [zł] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Dla populacji pacjentów wcześniej leczonych ceny progowe netto technologii wnioskowanej, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości progu, kształtują się następująco:

Braftovi 75 mg: cena progowa mieści się w zakresie [REDACTED]

Mektovi 15 mg + 45 mg: cena progowa mieści się w zakresie [REDACTED]

W związku z wynikami porównania pośredniego – MAIC, w którym wykazano wyższość enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem względem technologii opcjonalnych (pembrolizumab z ChT, „terapia immunoonkologiczna” oraz ChT), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ porównanie pośrednie zostało przeprowadzone bez wykorzystania randomizowanych badań klinicznych (RCT), a jedynie na podstawie badań jednoramiennych.

Zatem analitycy Agencji obliczyli wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zł/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a także skalkulowali urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

*Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych*

**Tabela 14. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii opcjonalnych**

| Parametr | PEMB<br>R | ATE | CEMI | PEMB<br>R +<br>PEM +<br>CIS | PEMB<br>R +<br>PEM +<br>KARB | NIWO<br>+ IPI +<br>CIS | NIWO<br>+ IPI +<br>KARB | CEMI<br>+ PEM<br>+ CIS | CEMI<br>+ PEM<br>+<br>KARB | PEM +<br>CIS | PEM +<br>KARB | ChT |
|----------|-----------|-----|------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|--------------|---------------|-----|
| CUR      |           |     |      |                             |                              |                        |                         |                        |                            |              |               |     |

**Tabela 15. Wyniki analizy CUR**

| Kategoria                                                            | Cena |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| CZN za opak. leku Braftovi 75 mg zgodna z art. 13 [zł]               |      |
| CZN za opak. leku Mektovi 15 mg i 45 mg zgodna z art. 13 ust. 3 [zł] |      |

*Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

**Tabela 16. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii opcjonalnych**

| Progowa CZN | ATE | NIWO | ChT |
|-------------|-----|------|-----|
| CUR         |     |      |     |

**Wyniki analizy CUR**

| Kategoria                                                            | Cena |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| CZN za opak. leku Braftovi 75 mg zgodna z art. 13 [zł]               |      |
| CZN za opak. leku Mektovi 15 mg i 45 mg zgodna z art. 13 ust. 3 [zł] |      |

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono zarówno scenariuszową, jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ zmian kluczowych parametrów, takich jak horyzont czasowy, dyskontowanie, założenia dotyczące skuteczności leczenia, użyteczności, charakterystyki populacji oraz kosztów. Dodatkowo wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości z wykorzystaniem symulacji Monte Carlo, którą zaprezentowano na wykresach rozrzutu oraz krzywych akceptowalności. Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy.

*Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych*

- ENK + BIN vs. PEMBR

W wariancie bez RSS wartość ICUR przekraczała próg opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach, z wyjątkiem scenariusza D2. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące dopasowania krzywej PFS (scenariusz D2) oraz krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS

- ENK + BIN vs. ATE

W wariancie bez RSS ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2) oraz krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. CEMI

W wariancie bez RSS ICUR przekraczał próg opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach, natomiast w wariancie z RSS pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2) oraz krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. PEMBR + PEM + CIS

W wariancie bez RSS ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach, z wyjątkiem scenariuszy D2 i B. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2) oraz krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. PEMBR + PEM + KARB

W wariancie bez RSS ICUR przekraczał próg opłacalności w większości scenariuszy, z wyjątkiem scenariuszy D2 i B. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. NIWO + IPI + CIS

W wariancie bez RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach z wyjątkiem scenariusza L. W wariancie z RSS ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. NIWO + IPI + KARB

W wariancie bez RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach, z wyjątkiem scenariusza L. W wariancie z RSS ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusze A i B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. CEMI + PEM + CIS

W wariancie bez RSS ICUR przekraczał próg opłacalności we wszystkich scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach z wyjątkiem scenariusza L. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. CEMI + PEM + KARB

W wariancie bez RSS ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach z wyjątkiem scenariusza L. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS [REDACTED]

- ENK + BIN vs. PEM + CIS

W wariancie bez RSS ICUR przekraczał próg opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach z wyjątkiem scenariuszy L i N. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), zmiana źródła

danych dotyczących skuteczności chemioterapii (scenariusz N) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS

- ENK + BIN vs. PEM + KARB

W wariancie bez RSS ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR pozostawał poniżej progu opłacalności we wszystkich scenariuszach z wyjątkiem scenariuszy L i N. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D1), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS

- ENK + BIN vs. ChT

W wariancie bez RSS ICUR przekraczał próg opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS ICUR również przekraczał próg opłacalności w większości scenariuszy, z wyjątkiem scenariuszy A, B, D2, E2, H1, I1, J2, K2 oraz M. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wyniosło 0% bez RSS

#### Populacja pacjentów wcześniej leczonych

- ENK + BIN vs. ATE

W wariancie bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS wartość ICUR pozostawała poniżej obowiązującego progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące dopasowania krzywej PFS (scenariusz D2) oraz krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności leczenia wnioskodawcy technologią w porównaniu z atezolizumabem wyniosło 0% w wariancie bez RSS

- ENK + BIN vs. NIWO

W wariancie bez RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w większości analizowanych scenariuszy, z wyjątkiem scenariusza L. W wariancie z RSS we wszystkich analizowanych scenariuszach wnioskowana technologia była dominująca lub wartość ICUR znajdowała się istotnie poniżej obowiązującego progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące dopasowania krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowania krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności leczenia wnioskodawcy technologią w porównaniu z niwolumabem wyniosło 0% w wariancie bez RSS

- ENK + BIN vs. ChT

W wariancie bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności we wszystkich analizowanych scenariuszach. W wariancie z RSS wartość ICUR pozostawała poniżej obowiązującego progu opłacalności we wszystkich scenariuszach. Największy wpływ na wyniki miały dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D1), założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B) oraz dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności leczenia wnioskodawcy technologią w porównaniu z chemioterapią wyniosło 0% w wariancie bez RSS

Podsumowując, analiza wrażliwości wykazała, że wyniki były najbardziej wrażliwe na założenia dotyczące dopasowania krzywej czasu do przerwania leczenia (scenariusz L) oraz krzywej PFS (scenariusz D2), a w dalszej kolejności na założenia dotyczące dyskontowania (scenariusz B). Ponadto, we wszystkich analizowanych porównaniach prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej technologii zawierało się w przedziale od 0% w wariancie bez RSS, w zależności od zastosowanego komparatora i populacji pacjentów.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK                        | -                      |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                               | TAK                        | -                      |

|                                                                                                                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | NIE | W analizach HTA nie przeprowadzono porównań z wszystkimi terapiami opcjonalnymi wskazanymi w problemie decyzyjnym, część komparatorów dobrano w sposób niejednoznaczny, a zastosowane porównania pośrednie (MAIC) oparto na danych o bardzo niskiej wiarygodności i ograniczonym zakresie. Ponadto wykorzystano dane dotyczące technologii nier refundowanej w Polsce bez przeprowadzenia adekwatnych analiz ekonomicznych. Więcej informacji znajduje się w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.                                                                                                          |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?<br>Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?                 | ?   | Wykonano CUA.<br>W analizie klinicznej wykorzystano dane dotyczące leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, mimo że technologia ta nie jest refundowana w Polsce, co oznacza, iż teoretycznie nie może zostać uznana za komparator właściwy dla wnioskowanej technologii. Jednak skoro wnioskodawca uwzględnił ją jako komparator, argumentując, że pacjenci mogą uzyskać dostęp do tej terapii w ramach RDTL, to adekwatne porównania powinny zostać przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej jako zestawienie kosztów konsekwencji dla porównania z dabrafenibem i trametynibem. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | TAK | Horyzont dożywności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?      | TAK | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                          | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                           | TAK | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                         | TAK | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?                                                                                            | TAK | Przeprowadzono jednokierunkowe oraz wielokierunkowe analizy wrażliwości, a także analizę scenariuszy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

- Ze względu na strukturę modelu cena progowa jest generowana dla leków Braftovi i Mektovi.
- Biorąc pod uwagę zastosowania cen z RSS również dla komparatorów w analizie przedstawiono dwa warianty ceny progowej (z i bez RSS).
- Ze względów technicznych nie jest możliwe wygenerowanie analizy probabilistycznej dla ważonego komparatora.
- Ze względu na brak dostępnych danych z badań klinicznych założono, że rodzaj leczenia nie wpływa na zmianę zużycia zasobów monitorowania leczenia po progresji choroby.
- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) wszystkich terapii immunologicznych.
- Ze względu na brak danych klinicznych przyjęto jednakowe wskaźniki skuteczności leczenia (OS i PFS) dla pembrolizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych.

- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) wszystkich schematów chemioterapii.
- Ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia przed progresją choroby w zależności od stosowanej terapii, przyjęto założenie, że koszty monitorowania leczenia chemioterapią będą takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego.
- Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej.
- W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 10% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

### Ograniczenia według analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i wcześniej leczonych, zastosowano porównanie z tzw. ważonym komparatorem. W opinii Agencji ważony komparator nie stanowi prawidłowo zdefiniowanego komparatora, gdyż nie odzwierciedla rzeczywistych, klinicznie istotnych opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od prezentowania wyników porównania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem względem ważonego komparatora w niniejszej AWA.
- W rozpatrywanym przypadku brak jest jakichkolwiek porównawczych danych klinicznych – dane odnośnie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii pochodzą z badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej) – badanie PHAROS. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niską liczebność populacji uwzględnionej w badaniu (98 pacjentów, kohorta 1 linii leczenia – 59 pacjentów, kohorta 2 linii leczenia – 36 pacjentów). Analiza kliniczna dla komparatorów bazuje na danych przyjętych z rejestru FLATIRON HEALTH, zakładając koszyk komparatorów. Dodatkowo, w koszyku komparatorów uwzględniono szereg interwencji o potencjalnie różnych skutecznościach, bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej, nie dostarczając dowodów na ich równorzędność. Ponadto, ze względu na pochodzenie rejestru (USA) w opinii Agencji dane mogą nie odpowiadać prawidłowo populacji polskiej. Bazowanie na tak niskiej jakości danych klinicznych w znacznym stopniu ogranicza wiarygodne wnioskowanie na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie wyników. Niniejszym, z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.
- Brak możliwości przeprowadzenia przez wnioskodawcę walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej. Brak możliwości walidacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy ekonomicznej ogranicza wiarygodność wnioskowania na ich podstawie. Powyższe wraz z brakiem porównawczych danych klinicznych (jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii pochodzą z badania jednoramiennego – bez grupy kontrolnej) sugeruje niską wiarygodność przedstawionych obliczeń, zatem na podstawie przedstawionych wyników należy z bardzo dużą ostrożnością wnioskować odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji wnioskowanej technologii.
- Dla części komparatorów zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego, tj. durwalumabu z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia oraz nintedanibu i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w kolejnych liniach leczenia, nie przeprowadzono analizy ekonomicznej. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia dla braku wykonania takich porównań, poza ogólną informacją o „braku możliwości porównania ich z wnioskowanym schematem leczenia”, mimo że w tym przypadku porównania powinny zostać przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej co najmniej jako zestawienie kosztów-konsekwencji. Ponadto, w zaktualizowanych analizach przesłanych w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zawarł informację, iż „(...) na podstawie opinii eksperta klinicznego, w analizie przyjęto założenie, że wnioskowana technologia nie będzie bezpośrednio konkurowała z terapią dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem”.
- W AE wnioskodawcy wskazano, że wniosek refundacyjny obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Braftovi (kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. oraz kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.) oraz dwie prezentacje produktu Mektovi (tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt. oraz tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt.). Jednocześnie złożony wniosek refundacyjny dotyczy wyłącznie następujących prezentacji:

- Mektovi (binimetinibum), tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt., kod GTIN: 03573994008231,
- Mektovi (binimetinibum), tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt., kod GTIN: 03573994003922,
- Braftovi (encorafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt., kod GTIN: 03573994003946.

W związku z powyższym analiza ekonomiczna uwzględnia prezentacje produktów leczniczych, które nie są objęte zakresem złożonego wniosku refundacyjnego.

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano szereg błędów redakcyjnych i niespójności merytorycznych, które mogą prowadzić do niejednoznacznej interpretacji wyników. Przykładowo, w rozdziale „Porównanie vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną” w opisie scenariuszy analizy wrażliwości wskazano, że leczenie „(...) Braftovi + Mektovi wiąże się (...) w porównaniu z ważonym komparatorem”, podczas gdy dany rozdział dotyczy porównania z cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną.

### Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, polegającą na testach logicznych i technicznych, takich jak zerowanie kosztów oraz zrównanie parametrów skuteczności między interwencją a komparatorami.

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na brak dostępnych danych z praktyki klinicznej dla ocenianego schematu leczenia.

Również walidacja konwergencji nie została przeprowadzona, ponieważ nie zidentyfikowano porównywalnych analiz ekonomicznych w literaturze.

### Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji remisji i użyteczności zdrowia.

## 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 18. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

| Scenariusz analizy | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie AOTMiT | Uzasadnienie |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| 1                  |                                |                           |              |

### Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych

| Parametr                 | PEMB<br>R | ATE | CEMI | PEMB<br>R +<br>PEM +<br>CIS | PEMB<br>R +<br>PEM +<br>KARB | NIWO<br>+ IPI +<br>CIS | NIWO<br>+ IPI +<br>KARB | CEMI<br>+ PEM<br>+ CIS | CEMI<br>+ PEM<br>+<br>KARB | PEM +<br>CIS | PEM +<br>KARB | ChT |
|--------------------------|-----------|-----|------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|--------------|---------------|-----|
| Koszty całkowite [zł]    |           |     |      |                             |                              |                        |                         |                        |                            |              |               |     |
| Koszt inkrementalny [zł] |           |     |      |                             |                              |                        |                         |                        |                            |              |               |     |
| ICUR [zł/QALY]           |           |     |      |                             |                              |                        |                         |                        |                            |              |               |     |

*Populacja pacjentów wcześniej leczonych***Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej dla populacji pacjentów wcześniej leczonych**

| Parametr                 | ATE | NIWO | ChT |
|--------------------------|-----|------|-----|
| Koszty całkowite [zł]    |     |      |     |
| Koszt inkrementalny [zł] |     |      |     |
| ICUR [zł/QALY]           |     |      |     |

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa

W analizie przedstawiono perspektywę płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (2027-2028). Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

##### Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane przekazane przez Wnioskodawcę, oraz dane z dokumentu NICE dla dabrafenibu plus trametinibu.

Prognozę liczby pacjentów z rakiem płuc na 2026 rok przygotowano w oparciu o liczbę chorych zarejestrowanych w KRN w latach 1999 – 2023. Według tej prognozy w 2026 roku 21 179 (16 737 – 25 621) osób będzie zmagало się z rakiem płuc.

Odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuc wynosi [COGNOSCO], co daje [ ] pacjentów.

Populacja docelowa dotyczy pacjentów w stadium przerzutowym. Według danych z raportu COGNOSCO, [ ] pacjentów wśród tych z NSCL jest w stadium przerzutowym, co daje [ ] pacjentów.

W oparciu o badanie COGNOSCO określono, że jako pierwszą linię leczenia rozpocznie [ ] pacjentów oraz [ ], jako kolejne linie leczenia, czyli [ ] nieleczonych oraz [ ] leczonych wcześniej pacjentów.

Kluczowym kryterium włączenia do terapii enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem była ocena genetyczna. Na podstawie danych z raportu COGNOSCO określono, że u [ ] pacjentów wykonano testy genetyczne. Po nałożeniu tego odsetka otrzymujemy [ ] pacjentów wcześniej nieleczonych oraz [ ] pacjentów wcześniej leczonych. Wśród tych pacjentów, jedynie 3,5% posiada mutację BRAF600, natomiast mutacja BRAF600E stanowi 50% wśród mutacji BRAF600 [NICE Dabra+Tra].

Na podstawie tych wyliczeń populacja wynosi 45 (35 – 54) pacjentów, którzy będą stosować pierwszą linię leczenia i 29 (23 – 35) pacjentów, którzy będą stosować kolejne linie leczenia.

Ostatni etap to wyliczenie rocznej zmiany liczebności populacji na podstawie danych KRN. Według tych danych przyrost jest na poziomie 0,29%.

Populacja docelowa wynosi [ ] w I roku analizy oraz [ ] pacjentów w II roku analizy, odpowiednio dla pacjentów nieleczonych oraz leczonych.

Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, terapia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem nie jest obecnie systemowo refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Dostęp do wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z NDRP jest jednak możliwy w ramach RDTL. W celu

oszacowania liczebności tej populacji w niniejszej analizie uwzględniono opinie ekspertów klinicznych, którzy przedstawili aktualnie stosowane schematy terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1 BIA Wnioskodawcy.

### Udziały w rynku

Terapia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem

Struktura przejmowania rynku terapii opcjonalnych opiera się na rozkładzie obecnie stosowanych technologii oraz na podstawie docelowych odsetek przejęcia rynku przez enkorafenib (Braftovi) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi) przedstawionych przez ekspertów klinicznych.

Szczegółowe oszacowania udziałów w rynku przedstawiono w rozdz. 2.1.4 BIA wnioskodawcy.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt związany z zakupem leków (koszt terapii enkorafenibem (Braftovi) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi), koszt preparatów używanych jako komparatory oraz koszt substancji stosowanych bez i po progresji),
- koszt podania leków,
- koszt zdarzeń niepożądanych,
- koszt opieki terminalnej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja                                                           | I rok<br>(zakres min/max) | II rok<br>(zakres min/max) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                        |                           |                            |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana* | 446 (czerniak), (NDRP)    |                            |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym      |                           |                            |

\*Terapia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem jest w Polsce refundowana w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (PL.B59). We wnioskowanym wskazaniu, leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (PL.B6) dostęp do leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem jest możliwy w ramach RDTL.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

| Kategoria kosztów                     | Scenariusz istniejący |            | Scenariusz nowy |        | Wydatki inkrementalne |        |
|---------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------|--------|-----------------------|--------|
|                                       | I rok                 | II rok     | I rok           | II rok | I rok                 | II rok |
| Koszty enkorafenib + binimetynib (zł) | 980 785               | 2 134 067  |                 |        |                       |        |
| Koszty leków (zł)                     | 4 452 641             | 9 425 215  |                 |        |                       |        |
| Koszty podania leków (zł)             | 844 208               | 1 740 030  |                 |        |                       |        |
| Koszty inne* (zł)                     | 1 049 740             | 1 719 955  |                 |        |                       |        |
| Koszty sumaryczne (zł)                | 7 327 374             | 15 019 267 |                 |        |                       |        |

\*koszty inne: leczenie bez progresji, leczenie po progresji, działania niepożądane, opieka terminalna.

**Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – bez RSS**

| Kategoria kosztów                     | Scenariusz istniejący |            | Scenariusz nowy |            | Wydatki inkrementalne |            |
|---------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------|------------|-----------------------|------------|
|                                       | I rok                 | II rok     | I rok           | II rok     | I rok                 | II rok     |
| Koszty enkorafenib + binimetynib (zł) | 2 686 179             | 5 845 416  | 3 947 961       | 14 395 883 | 1 261 782             | 8 550 467  |
| Koszty leków (zł)                     | 8 976 560             | 19 103 828 | 8 119 074       | 13 589 432 | -857 486              | -5 514 396 |
| Koszty podania leków (zł)             | 844 208               | 1 740 030  | 758 279         | 1 215 314  | -85 929               | -524 716   |
| Koszty inne (zł)                      | 1 049 740             | 1 719 955  | 1 055 614       | 1 704 536  | 5 874                 | -15 420    |
| Koszty sumaryczne (zł)                | 13 556 687            | 28 409 229 | 13 880 927      | 30 905 164 | 324 240               | 2 495 935  |

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiązać się będzie z RSS) oraz o 1,3 mln zł i 8,6 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (wariant bez RSS).

Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariantcie prawdopodobnym z RSS wiązać się będą w I roku analizy w II roku analizy, z kolei bez RSS dodatkowe wydatki wyniosą 324 tys. zł w I roku analizy oraz 2,5 mln zł w II roku analizy.

## 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oprócz podstawowego wariantu analizy zaprezentował również alternatywne warianty analizy: maksymalny oraz minimalny. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – z RSS**

| Wariant                                      | Scenariusz istniejący |            | Scenariusz nowy |        | Wydatki inkrementalne |        |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------|--------|-----------------------|--------|
|                                              | I rok                 | II rok     | I rok           | II rok | I rok                 | II rok |
| <b>Koszty enkorafenib + binimetynib (zł)</b> |                       |            |                 |        |                       |        |
| minimalny                                    | 775 070               | 1 686 455  |                 |        |                       |        |
| maksymalny                                   | 1 186 501             | 2 581 679  |                 |        |                       |        |
| <b>Koszty leków (zł)</b>                     |                       |            |                 |        |                       |        |
| minimalny                                    | 3 518 717             | 7 448 314  |                 |        |                       |        |
| maksymalny                                   | 5 386 564             | 11 402 116 |                 |        |                       |        |
| <b>Koszty podania leków (zł)</b>             |                       |            |                 |        |                       |        |
| minimalny                                    | 667 139               | 1 375 065  |                 |        |                       |        |
| maksymalny                                   | 1 021 277             | 2 104 994  |                 |        |                       |        |
| <b>Koszty inne (zł)</b>                      |                       |            |                 |        |                       |        |
| minimalny                                    | 829 561               | 1 359 201  |                 |        |                       |        |
| maksymalny                                   | 1 269 919             | 2 080 709  |                 |        |                       |        |
| <b>Koszty sumaryczne (zł)</b>                |                       |            |                 |        |                       |        |
| minimalny                                    | 5 790 487             | 11 869 036 |                 |        |                       |        |
| maksymalny                                   | 8 864 262             | 18 169 498 |                 |        |                       |        |

**Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – bez RSS**

| Wariant                                      | Scenariusz istniejący |            | Scenariusz nowy |            | Wydatki inkrementalne |            |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------|------------|-----------------------|------------|
|                                              | I rok                 | II rok     | I rok           | II rok     | I rok                 | II rok     |
| <b>Koszty enkorafenib + binimetynib (zł)</b> |                       |            |                 |            |                       |            |
| minimalny                                    | 2 122 763             | 4 619 364  | 3 119 892       | 11 376 404 | 997 128               | 6 757 040  |
| maksymalny                                   | 3 249 594             | 7 071 469  | 4 776 030       | 17 415 362 | 1 526 436             | 10 343 893 |
| <b>Koszty leków (zł)</b>                     |                       |            |                 |            |                       |            |
| minimalny                                    | 7 093 762             | 15 096 876 | 6 414 130       | 10 739 103 | -677 632              | -4 357 773 |
| maksymalny                                   | 10 859 357            | 23 110 779 | 9 822 017       | 16 439 761 | -1 037 340            | -6 671 019 |
| <b>Koszty podania leków (zł)</b>             |                       |            |                 |            |                       |            |
| minimalny                                    | 667 139               | 1 375 065  | 599 233         | 960 407    | -67 906               | -414 659   |
| maksymalny                                   | 1 021 277             | 2 104 994  | 917 325         | 1 470 221  | -103 953              | -634 773   |
| <b>Koszty inne (zł)</b>                      |                       |            |                 |            |                       |            |
| minimalny                                    | 829 561               | 1 359 201  | 834 203         | 1 347 016  | 4 642                 | -12 185    |
| maksymalny                                   | 1 269 919             | 2 080 709  | 1 277 025       | 2 062 055  | 7 106                 | -18 654    |
| <b>Koszty sumaryczne (PLN)</b>               |                       |            |                 |            |                       |            |
| minimalny                                    | 10 713 226            | 22 450 506 | 10 969 458      | 24 422 929 | 256 232               | 1 972 423  |
| maksymalny                                   | 16 400 148            | 34 367 951 | 16 792 396      | 37 387 399 | 392 249               | 3 019 448  |

Dla wariantu analizy bez RSS pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o min. 997 tys. zł i 6,8 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy oraz o max. 1,5 mln zł i 10,3 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej będą wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. 256 tys. zł i 2 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy oraz max. 392 tys. zł i 3 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2 z AE, rozkład uogólniony gamma) oraz TTD (scenariusz L z AE, rozkład logarytmiczno-normalny) czyli dla parametrów mających największy wpływ na różnicę kosztów pomiędzy interwencją a komparatorem. Krzywe te zostały wykorzystane do wyliczenia kosztów całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie poszczególnymi terapiami. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 26. Podsumowanie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – z RSS**

| Kategoria kosztów  | Koszty inkrementalne (zł) |        | Zmiana kosztów inkrementalnych vs analiza (%) |        |
|--------------------|---------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|
|                    | I rok                     | II rok | I rok                                         | II rok |
| Analiza podstawowa |                           |        | -                                             | -      |
| PFS                |                           |        | 135                                           | -52    |
| TTD                |                           |        | 104                                           | 216    |

Dla analizy dopasowania krzywej PFS, , dodatkowo redukcją wydatków refundacyjnych o około 35% w pierwszym roku analizy oraz wzrostem wydatków o około 152% w drugim roku analizy, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Dla analizy dopasowania krzywej TTD, , dodatkowo redukcją wydatków refundacyjnych o około 4% w pierwszym roku analizy oraz o około 116% w drugim roku analizy, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

**Tabela 27. Podsumowanie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – bez RSS**

| Kategoria kosztów  | Koszty inkrementalne (zł) |           | Zmiana kosztów inkrementalnych vs analiza (%) |        |
|--------------------|---------------------------|-----------|-----------------------------------------------|--------|
|                    | I rok                     | II rok    | I rok                                         | II rok |
| Analiza podstawowa | 324 240                   | 2 495 935 | -                                             | -      |
| PFS                | 294 773                   | 2 808 362 | 91                                            | 113    |
| TTD                | 319 117                   | 2 119 872 | 98                                            | 85     |

Dla analizy dopasowania krzywej PFS, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 295 tys. zł i 2,8 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy, dodatkowo redukcją wydatków refundacyjnych o około 9% w pierwszym roku analizy oraz wzrostem wydatków o około 13% w drugim roku analizy, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Dla analizy dopasowania krzywej TTD, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 319 tys. zł i 2,1 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy, dodatkowo redukcją wydatków refundacyjnych o około 2% w pierwszym roku analizy oraz o około 15% w drugim roku analizy, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

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

**Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?                                                                                     | NIE                        | Obliczenia wykonano w oparciu na przyjęte założenia, które nie zostały wystarczająco uzasadnione, nie wykazano próby odnalezienia dodatkowych informacji ani nie przetestowano w ramach analizy wrażliwości innych odnalezionych wartości.                          |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                                                                                                              | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | TAK                        | Udziały poszczególnych leków zostały wskazane przez dwóch ekspertów klinicznych co stanowi duże ograniczenie.                                                                                                                                                       |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | NIE                        | Niespójność w dobrze komparatorów pomiędzy analizami (APD, AKL, AE, BIA). Szczegóły opisano w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.                                                                                                                                           |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?                                                                                                                 | nd.                        | Aktualnie refundowane terapie stosowane są w istotnie szerszej populacji niż terapia wnioskowana.                                                                                                                                                                   |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                                                                                                           | NIE                        | Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości dotyczącą kosztów poszczególnych terapii, jednakże oszacowania populacji nie zostały odpowiednio przetestowane. |

### 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

#### Ograniczenia BIA przedstawione przez wnioskodawcę (rozdz. 4 BIA wnioskodawcy):

- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku – w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniach klinicznych – w warunkach rzeczywistej praktyki wykorzystanie leku może być inne. Niepewność ta była przedmiotem analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej gdzie nie wykazała istotnych zmian w kontekście kosztów inkrementalnych.
- Niepewność dotycząca liczebności docelowej populacji pacjentów. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wiele źródeł. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Niepewności tej nie testowano w analizie wrażliwości ze względu na fakt znacznej zmienności liczebności populacji docelowej (duża zmienność w analizie wariantu minimalnego i maksymalnego, która daje szerszy margines niepewności oszacowań).

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Należy wskazać, że oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością wynikającą z przyjętych założeń oraz dostępnych danych. Wielkość populacji została określona w sposób pośredni na podstawie danych z KRN, raportu COGNOSCO oraz dokumentu NICE, bez weryfikacji w innych źródłach. Poszczególne etapy oszacowań (odsetek pacjentów NDRP, stadium przerzutowego, linie leczenia, wykonanie badań genetycznych oraz częstość mutacji BRAF V600E) oparto na uśrednionych wartościach literaturowych, co może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistą sytuację kliniczną w Polsce. W szczególności przyjęcie stałych odsetków (np. udział pacjentów testowanych genetycznie czy częstość mutacji) ma charakter arbitralny i może wpływać na końcową liczebność populacji docelowej.
- Dokument elektroniczny do analizy BIA nie zawiera funkcjonalności pozwalających na modyfikację parametrów kosztowych niezależnie od modelu analizy ekonomicznej co ogranicza transparentność modelowania i weryfikację założeń wnioskodawcy – w szczególności przeniesienie wyników modelu AE w postaci wartości do arkusza w BIA, zamiast zastosowania arkusza typu *data\_parameters / data storage*.
- Założenia dotyczące udziałów przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparto wyłącznie na opiniach dwóch ekspertów klinicznych, bez wsparcia dodatkowymi danymi lub analizą źródeł literaturowych.
- W ramach uzupełnień wymagań minimalnych w przesłanym badaniu COGNOSCO częstość występowania mutacji BRAF V600 wynosiła 6%, natomiast w przesłanej w ramach uzupełnień wymagań minimalnych prezentacji Power Point, częstość mutacji BRAF V600E oszacowano na 2,1%. Dane te nie zostały uwzględnione ani przetestowane w ramach analizy wrażliwości, co może wpływać na poziom niepewności wyników analizy.

### 6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 29. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

| Scenariusz analizy | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie AOTMiT | Uzasadnienie |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| 1                  |                                |                           |              |

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

| Wariant                                      | Scenariusz istniejący |                | Scenariusz nowy |                | Wydatki inkrementalne |                |
|----------------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
|                                              | 1. rok analizy        | 2. rok analizy | 1. rok analizy  | 2. rok analizy | 1. rok analizy        | 2. rok analizy |
| <b>Koszty enkorafenib + binimetynib (zł)</b> |                       |                |                 |                |                       |                |
| minimalny                                    |                       |                |                 |                |                       |                |
| prawdopodobny                                |                       |                |                 |                |                       |                |
| maksymalny                                   |                       |                |                 |                |                       |                |
| <b>Koszty leków (zł)</b>                     |                       |                |                 |                |                       |                |

|                                |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| minimalny                      |  |  |  |  |  |  |
| prawdopodobny                  |  |  |  |  |  |  |
| maksymalny                     |  |  |  |  |  |  |
| Koszty podania leków (zł)      |  |  |  |  |  |  |
| minimalny                      |  |  |  |  |  |  |
| prawdopodobny                  |  |  |  |  |  |  |
| maksymalny                     |  |  |  |  |  |  |
| Koszty inne (zł)               |  |  |  |  |  |  |
| minimalny                      |  |  |  |  |  |  |
| prawdopodobny                  |  |  |  |  |  |  |
| maksymalny                     |  |  |  |  |  |  |
| Całkowite koszty różniące (zł) |  |  |  |  |  |  |
| minimalny                      |  |  |  |  |  |  |
| prawdopodobny                  |  |  |  |  |  |  |
| maksymalny                     |  |  |  |  |  |  |

Tabela 31. Podsumowanie wyników scenariuszowej analizy wrażliwości – z RSS

| Kategoria kosztów  | Koszty inkrementalne (zł) |        | Zmiana kosztów inkrementalnych vs analiza (%) |        |
|--------------------|---------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|
|                    | I rok                     | II rok | I rok                                         | II rok |
| Analiza podstawowa |                           |        |                                               |        |
| PFS                |                           |        |                                               |        |
| TTD                |                           |        |                                               |        |

## **7. Uwagi do zapisu programu lekowego**

Nie zgłoszono uwag do zapisów programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Mektovi+Braftovi, enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.12.2025 r. przy zastosowaniu *Mektovi*, *Braftovi* oraz *enkorafenib*, *binimetynib*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną rekomendację pozytywną wydaną przez G-BA, jednak bez wykazania dodatkowej korzyści klinicznej (IQWiG), a także dwie rekomendacje negatywne – wydane przez NICE oraz SMC. Ponadto agencja HAS wydała dwa odrębne stanowiska odnoszące się do poszczególnych linii leczenia: dla I linii leczenia – stanowisko negatywne, natomiast dla II linii leczenia – stanowisko pozytywne. W rekomendacjach negatywnych wskazuje się, że dostępne dowody kliniczne i ekonomiczne nie potwierdzają opłacalności stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją BRAF V600E (NICE), a także że brak przedłożenia kompletnego zgłoszenia przez podmiot odpowiedzialny uniemożliwił ocenę i wydanie rekomendacji pozytywnej (SMC). W rekomendacji HAS dla I linii leczenia enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem nie został zalecany z uwagi na brak danych porównawczych z terapiami standardowymi, brak dowodów na poprawę przeżycia, istnienie skutecznych alternatyw (immunoterapia ± chemioterapia), wysoką toksyczność oraz brak danych dotyczących jakości życia. Natomiast w przypadku II i kolejnych linii leczenia rekomendacja jest pozytywna – wskazuje się, że terapia wykazuje udowodniony odsetek odpowiedzi u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii, brak dostępnych opcji celowanych w mutację niezaspokojone potrzeby medyczne populacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Mektovi+Braftovi**

| Organizacja, rok | Wskazanie                                                                                                                                                                          | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAS 2025</b>  | Leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600E, w 1. w 2. linii lub później, po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii | <p><b>Rekomendacja negatywna – 1. linia leczenia</b></p> <p>Brak danych porównawczych z właściwymi terapiami standardowymi, brak dowodów na poprawę przeżycia, istnieją skuteczne alternatywy (immunoterapia ± chemioterapia), wysoka toksyczność (62,7% pacjentów w 1. linii miało zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math>. stopnia, wiele zdarzeń niepożądanych miało charakter ciężki.), brak danych jakości życia.</p> <p><b>Rekomendacja pozytywna – 2. i kolejna linia leczenia</b></p> <p>Udowodniony odsetek odpowiedzi w <math>\geq 2</math>. linii (TRO = 46,2% w badaniu PHAROS), brak lepszych opcji celowanych po niepowodzeniu immunoterapii i chemioterapii (HAS wskazuje, że jedyną alternatywą jest: dabrafenib + trametinib, ale wyniki badań nie pokazują przewagi którejkolwiek kombinacji), choroba jest rzadka, a potrzeby medyczne częściowo niezaspokojone.</p> |
| <b>NICE 2025</b> | Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600E                                                                                                | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem nie powinien być stosowany w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mutacją BRAF V600E u osób dorosłych. Wynika to z faktu, że dostępne dowody nie sugerują, że enkorafenib i binimetynib są opłacalne w tej populacji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Organizacja, rok                 | Wskazanie                                                                                           | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G-BA 2025/<br/>IQWiG 2025</b> | Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E.  | <p><b>Rekomendacja pozytywna (G-BA)</b></p> <p>Enkorafenib w połączeniu z binimetynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E.</p> <p>W rozważanym wskazaniu terapeutycznym wyróżniono trzy grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> i mutacją BRAF V600E; terapia pierwszego rzutu</li> <li>b) dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math> i mutacją BRAF V600E; terapia pierwszego rzutu</li> <li>c) dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją BRAF V600E; po terapii pierwszego rzutu.</li> </ul> <p><b>Brak rekomendacji dodatkowej korzyści (IQWiG)</b></p> <p>Nie dostarczono wiarygodnego porównania pośredniego enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem z komparatorami, więc nie ma danych umożliwiających ocenę w relacji do właściwego komparatora.</p> |
| <b>SMC 2025</b>                  | Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E. | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Nie zaleca się stosowania enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E, ze względu na brak wniosku od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku (Mektovi 15 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo       | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria       | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Belgia        | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Bułgaria      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Chorwacja     | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Cypr          | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Czechy        | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Dania         | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Estonia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Finlandia     | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Francja       | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Grecja        | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Hiszpania     | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Holandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Irlandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Islandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Liechtenstein | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Litwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Luksemburg    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Łotwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Malta         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Niemcy        | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Norwegia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Portugalia    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Rumunia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Słowacja      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Słowenia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Szwajcaria    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Szwecja       | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Węgry         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Włochy        | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku (Mektovi 45 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo   | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria   | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Belgia    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Bułgaria  | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Chorwacja | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Cypr      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Czechy    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Dania     | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Estonia   | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |

| Państwo       | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Finlandia     | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Francja       | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Grecja        | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Hiszpania     | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Holandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Irlandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Islandia      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Liechtenstein | Tak                          | Nie                   | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Litwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Luksemburg    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Łotwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Malta         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Niemcy        | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP, CRC                |                    |                              |
| Norwegia      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Portugalia    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Rumunia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Słowacja      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Słowenia      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Szwajcaria    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Szwecja       | Tak                          | Tak                   | czerniak, mNDRP                     |                    |                              |
| Węgry         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Włochy        | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku (Braftovi 75 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo   | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria   | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC, mNDRP               |                    |                              |
| Belgia    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Bułgaria  | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC,                     |                    |                              |
| Chorwacja | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Cypr      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Czechy    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Dania     | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Estonia   | Tak                          | Tak                   | mCRC                                |                    |                              |
| Finlandia | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Francja   | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Grecja    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Hiszpania | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Holandia  | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC, mNDRP               |                    |                              |
| Irlandia  | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |

| Państwo       | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Islandia      | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Liechtenstein | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Litwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Luksemburg    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC, mNDRP               |                    |                              |
| Łotwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Malta         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Niemcy        | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC, mNDRP               |                    |                              |
| Norwegia      | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Portugalia    | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Rumunia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Słowacja      | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Słowenia      | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |
| Szwajcaria    | Tak                          | Tak                   | czerniak                            |                    |                              |
| Szwecja       | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC, mNDRP               |                    |                              |
| Węgry         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         |                    |                              |
| Włochy        | Tak                          | Tak                   | czerniak, mCRC                      |                    |                              |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Mektovi 15 mg finansowany jest w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 22 wskazaniu do refundacji jest czerniak, a w pięciu krajach dodatkowo przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (mNDRP). Lek Mektovi 45 mg finansowany jest w 14 krajach UE i EFTA. W 14 wskazaniu do refundacji jest czerniak, w pięciu krajach dodatkowo przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (mNDRP), a w jednym kraju (Niemcy) kolejnym wskazaniem do refundacji jest rak jelita grubego (CRC). Natomiast lek Braftovi 75 mg finansowany jest w 21 krajach UE i EFTA. W 20 krajach wskazaniem do refundacji jest czerniak, w 18 krajach refundowane jest wskazanie przerzutowy rak jelita grubego (mCRC), a w pięciu krajach dodatkowo lek finansowany jest we wskazaniu przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (mNDRP).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabelach powyżej.

## 10. Źródła

### Dokumenty wnioskodawcy

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analiza ekonomiczna</b>          | Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna. Warszawa, sierpień 2025.             |
| <b>Analiza kliniczna</b>            | Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, sierpień 2025. |
| <b>Analiza problemu decyzyjnego</b> | Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2025.    |
| <b>Analiza wpływu na budżet</b>     | Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, sierpień 2025.        |

### Badania pierwotne i wtórne

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FLATIRON</b>            | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PHAROS (Riely 2023)</b> | 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.                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PHAROS (Riely 2024)</b> | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>PHAROS (Riely 2025)</b> | 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.                                                                                                                                                                             |
| <b>PHAROS (Smit 2024)</b>  | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>PHAROS Johnson 2025</b> | Johnson, M. L., Smit, E. F., Felip, E., Ramalingam, S. S., Ahn, M. J., Tsao, A., Johnson, B. E., Offin, M., Hussein, M., Dagogo-Jack, I., Goldman, J. W., Clarke, J. M., Negrao, M. V., Sanborn, R. E., Morgensztern, D., Usari, T., Wilner, K., Alejandro, L., Rifi, N., Zhang, X., ... Riely, G. J. (2025). Updated Overall Survival Analysis From the Phase II PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 43(35), 3706–3713. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO-25-02023">https://doi.org/10.1200/JCO-25-02023</a> |
| <b>Planchard 2016</b>      | 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                                                                                                                                                                                                                |

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ASCO 2025</b>                   | Dwight H. Owen et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.3. J Clin Oncol 43, e2-e16(2025). DOI:10.1200/JCO-24-02785                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ESMO 2025 Living Guidelines</b> | <a href="https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/braf-v600-mutation">https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/braf-v600-mutation</a> [dostęp: 03.12.2025 r.]                                                           |
| <b>G-BA 2025</b>                   | Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Encorafenib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten, BRAF-V600E-Mutation, Kombination mit Binimetinib), Vorgangsnummer: 2024-10-01-D-1114 <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11316/2025-03-20_AM-RL-XII-XIIa_Encorafenib_D-1114_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11316/2025-03-20_AM-RL-XII-XIIa_Encorafenib_D-1114_TrG_EN.pdf</a> [dostęp: 22.12.2025 r.] |
| <b>HAS 2025</b>                    | Haute Autorité de Santé. BRAFTOVI / MEKTOVI (encorafenib / binimetinib) - Cancer bronchique non à petites cellules. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>NCCN 2025</b>                   | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2026 – December 2.2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>NICE 2025</b>                   | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11140/documents/draft-guidance">https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11140/documents/draft-guidance</a> [dostęp: 22.12.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PTOK 2025</b>                   | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin Edu 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**SMC 2025** <https://scottishmedicines.org.uk/media/9428/encorafenib-braftovi-non-sub-final-aug-2025-for-website.pdf> [dostęp: 22.12.2025 r.]

**Pozostałe publikacje**

- Chorostowska-Wynimko 2020** Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. Lekarz POZ, 6(6), 349-351.
- ChPL Braftovi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf) (ostatnia aktualizacja: 05/11/2025)
- ChPL Mektovi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf) (ostatnia aktualizacja: 05/11/2025)
- O'Leary 2019** O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, Pavlakis N, Zhou C, Hirsch F, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119–24.
- Planchard 2020** D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology [Internet]. 2020; Dostęp online: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/fulltext)
- www.mp.pl** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp: 04.11.2025 r.]
- www.onkologia.pacjent.gov.pl** <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/pluco> [dostęp: 06.11.2025 r.]