



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

Finlee (mezylan dabrafenibu)

we wskazaniu:

Glejak o wysokim stopniu złośliwości

Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.24.2023

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
2 PRZEDMIOT ANALIZ	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	11
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	15
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	15
3.5 Horizon scanning.....	15
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich	16
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	16
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	17
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	19
4.1 Szacowanie wielkości populacji	19
4.1.1. Opis metodyki	19
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	20
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	20
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	21
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	21
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
5.3 Opis badań	22

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	22
5.5	Ocena jakości badań.....	24
5.5.1.	Ocena jakości badań wg NICE	24
5.5.2.	Opis komparatora.....	24
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	24
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	25
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	25
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	25
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	25
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	26
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	26
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	28
6.3	Podsumowanie siły interwencji	31
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	33
7.1	Dane wejściowe do modelu	33
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	33
7.2.	Model farmakoekonomiczny	33
7.3.1.	Metodyka	33
7.3.2.	Założenia	34
7.3.3.	Dane wejściowe	34
7.3.4.	Wyniki	35
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	36
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	38
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	39
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	39
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	39
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	39
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	39
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	39
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	39
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	40
9.1.	Populacja docelowa	40
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	40
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	40
10.	PIŚMIENNICTWO	41
11.	ZAŁĄCZNIKI	42
11.1.	Fragmety EPAR	42
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	43

11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich	45
11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego– Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	45
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	48
11.5. Strategie wyszukiwania	50
11.6. Diagram selekcji publikacji	51
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	51
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	52

WYKAZ SKRÓTÓW

ADR	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ESMO	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
D+T	schemat leczenia: dabrafenib + trametynib
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	(fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HGG	glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i>)
HLH	limfocytarioza hemofagocytarna (ang. <i>haemophagocytic lymphohistiocytosis</i>)
IPD	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LGG	glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i>)
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LY	przewidywane lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RANO	(ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>)
RMST	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	zestaw danych do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
SCAR	ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>)
TAU	czas odcięcia (ang. <i>truncation time</i>)

TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Finlee (mezylan dabrafenibu) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej. Lek podaje się doustnie w formie zawiesiny.

Oceniana technologia jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF (kod ATC: L01EC02). Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach z mutacją BRAF V600.

Produkt leczniczy Finlee uzyskał status leku sierociego 09.09.2020 r.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji BRAF V600 są refundowane w ocenianym wskazaniu¹.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejaki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat. LGG są rzadkimi typami nowotworów dziecięcych z częstością występowania wynoszącą 1,71 przypadków na 100 000. HGG są jeszcze rzadszymi nowotworami w populacji pediatrycznej, z częstością występowania wynoszącą 1,11 przypadków na 100 000. Rocznie w Europie diagnozuje się około 350-400 nowych przypadków HGG u dzieci. Glejaki o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych². HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

Oceniana technologia (dabrafenib/trametynib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego jedynie w wytycznych NCCN (kategoria zaleceń: 2A). Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem (kategoria zaleceń: 2A). Wytyczne PTOK (siła zaleceń: nie wskazano) wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemoterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem. Wytyczne nie określają, czy dotyczą również grupy pediatrycznej. Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym (siła zaleceń: II, C), w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia (siła zaleceń: I, A). Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. *glioblastoma* glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowany jest temozolomid w ramach chemioterapii. W innych wskazaniach, nieobjmujących przedmiotowej populacji docelowej w ramach programu lekowego refundowany jest dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem [B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)]. Dostępność finansowanych opcji

¹ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

² Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Finlee wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E oszacowana została na 2 (1 – 2) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 9 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 17,5 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku wyniesie 16 (11-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie 17 (11–23) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Finlee u pacjentów w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy. Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 46 pacjentów włączonych do badania 41 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a w trakcie badania (data odcięcia: 23.08.2021) leczenie kontynuowało jedynie 21 pacjentów.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Przy medianie obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE). Znaczny odsetek pacjentów został oceniany (65,9%), a 14 pacjentów zmarło do dnia odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7).

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) w niezależnej ocenie oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) według oceny Badacza.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym w niezależnej ocenie 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%.

Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) według niezależnej oceny.

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) według niezależnej oceny, co według EPAR Finlee wskazuje na klinicznie istotną skuteczność D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG. Według niezależnej oceny odsetek korzyści klinicznych (CBR) wyniósł 65,9% (95%: 5,3; 24,0).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Rozkład i proporcje AE i SAE są ogólnie spójne w ramieniu D+T kohorty LGG i kohorty HGG, a częstość występowania AE co najmniej stopnia 3. i SAE w odpowiednich ramionach badania jest niska. Profil AE i SAE jest zgodny z tym, który wcześniej zgłoszony był u dorosłych pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T (w tym gorączka, zaburzenia skórne i objawy żołądkowo-jelitowe).

Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41). Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia dla kohorty HGG jest wysoki (63,4%), jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku Finlee bądź też substancji czynnej dabrafenibu wykazała komunikaty dotyczące ciężkich przypadków, jednak żaden nie dotyczył zgonu. Najczęstsze z nich dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów zatruc i powikłań proceduralnych.

1.6 Ocena ekonomiczna

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii odstąpiono od analizy ekonomicznej.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,97** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,99** LY.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 25,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niedojrzałe wyniki przeżycia całkowitego (OS).
- Duża liczba ocenianych pacjentów.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia – nieprecyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z badania.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana docelowa liczba pacjentów (17) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii odstąpiono od analizy ekonomicznej.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: temozolomid.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto: temozolomid.
- Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca, jednak w EPAR wskazano, iż dane OS są niedojrzałe: 65,9% pacjentów zostało ocenzone, a 14 (34,1%) pacjentów zmarło.
 - Znaczna różnica pomiędzy medianą PFS w ocenie badacza (17,1 miesiąca) i w niezależnej ocenie (9 miesięcy).
 - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%).
 - Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca w niezależnej ocenie, co zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Finlee wskazuje na klinicznie istotną skuteczność D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG.
- Bezpieczeństwo:
 - AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia: 63,4%;
 - SAE: 61%, SAE prowadzące do zgonu: 7,3%;
 - Najczęstsze SAE: ból głowy i gorączka (7,3% każde), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (4,9% każde).

3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 6/8 pkt. wg skali NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak komparatora/ brak grupy kontrolnej, nieliczna populacja, krótki horyzont czasowy badania, znacząca utrata pacjentów z badania (20 z 41 pacjentów zakończyło badanie w jego trakcie).

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 2 (1–2).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 16 (11–18) osobo-lat i w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 17 (11–23) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZ

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Finlee 10 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej. Okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 6 mm w kolorze od białego do lekko żółtego, z wytłoczonym napisem „D” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. GTIN: brak																																							
Substancja czynna	Dabrafenib (mezylan dabrafenibu)																																							
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. ICD-10: C71 ICD-11: 2A00.0 ORPHA: 251561, 251576, 251579, 251582, 251589																																							
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.																																							
Dawkowanie	Zalecaną dawkę produktu leczniczego Finlee stosowaną dwa razy na dobę ustala się na podstawie masy ciała. Tabela 1. Schemat dawkowania w zależności od masy ciała <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała*</th> <th>Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana dwa razy na dobę</th> <th>Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 do 9 kg</td> <td>20 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>10 do 13 kg</td> <td>30 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>14 do 17 kg</td> <td>40 mg</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>18 do 21 kg</td> <td>50 mg</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>22 do 25 kg</td> <td>60 mg</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>26 do 29 kg</td> <td>70 mg</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>30 do 33 kg</td> <td>80 mg</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>34 do 37 kg</td> <td>90 mg</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>38 do 41 kg</td> <td>100 mg</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>42 do 45 kg</td> <td>110 mg</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>46 do 50 kg</td> <td>130 mg</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>≥51 kg</td> <td>150 mg</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W razie konieczności masę ciała zaokrąglić do najbliższej wartości w kg. Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, punkty „Dawkowanie” i „Sposób podawania”, w których podano wskazówki dotyczące dawkowania trametynibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Finlee.</p>	Masa ciała*	Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana dwa razy na dobę	Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę	8 do 9 kg	20 mg	2	10 do 13 kg	30 mg	3	14 do 17 kg	40 mg	4	18 do 21 kg	50 mg	5	22 do 25 kg	60 mg	6	26 do 29 kg	70 mg	7	30 do 33 kg	80 mg	8	34 do 37 kg	90 mg	9	38 do 41 kg	100 mg	10	42 do 45 kg	110 mg	11	46 do 50 kg	130 mg	13	≥51 kg	150 mg	15
Masa ciała*	Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana dwa razy na dobę	Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę																																						
8 do 9 kg	20 mg	2																																						
10 do 13 kg	30 mg	3																																						
14 do 17 kg	40 mg	4																																						
18 do 21 kg	50 mg	5																																						
22 do 25 kg	60 mg	6																																						
26 do 29 kg	70 mg	7																																						
30 do 33 kg	80 mg	8																																						
34 do 37 kg	90 mg	9																																						
38 do 41 kg	100 mg	10																																						
42 do 45 kg	110 mg	11																																						
46 do 50 kg	130 mg	13																																						
≥51 kg	150 mg	15																																						
Droga podania	doustnie																																							
Mechanizm działania	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, którą stwierdzono u 19% dzieci i młodzieży z glejakiem o niskim stopniu złośliwości i u około 5% dzieci i młodzieży z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. <i>extracellular signal-related kinase</i> , ERK). W przypadku ludzkich nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy BRAF, które aktywują białka MEK. Trametynib hamuje aktywację białek MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku.																																							
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej B-Raf (BRAF), kod ATC: L01EC02																																							
Status leku sierocego	09.09.2020																																							

Warunki dopuszczenia do obrotu	Należy przedłożyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> • Na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • Za każdym razem, gdy system zarządzania ryzykiem jest modyfikowany, zwłaszcza w wyniku otrzymania nowych informacji, które mogą prowadzić do znaczącej zmiany profilu korzyści/ryzyka lub w wyniku osiągnięcia ważnego kamienia milowego (w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka).
Data dopuszczenia do obrotu	15.11.2023; EU/1/23/1767/001; EU/1/23/1767/002.
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Źródło: ChPL Finlee https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.01.2024] oraz EPAR Finlee https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 03.01.2024].

Mechanizm działania leku Finlee nie jest odmienny od pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu. Obecnie dostępny również na rynku europejskim i wykorzystywany w ocenianym wskazaniu na rynku amerykańskim jest lek Tafinlar. Produkt Tafinlar złożony jest z tych samych substancji czynnych, w związku z tym wykorzystuje ten sam mechanizm działania co lek Finlee.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E 421), celuloza mikrokryształiczna (E 460), krospowidon (E 1202), hypromeloza (E 464), acesulfam potasowy (E 950), stearynian magnezu (E 470b), sztuczny aromat jagodowy (maltodekstryna, glikol propylenowy, sztuczne substancje smakowe, cytrynian trietylowy, alkohol benzylowy), krzemionka koloidalna bezwodna (E 551);
- Nie należy stosować dabrafenibu u pacjentów z glejakiem z genem BRAF typu dzikiego;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów;
- Nie należy podawać dabrafenibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Badanie w kierunku mutacji BRAF V600E;
- Badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem;
- Badania przesiewowe pacjentów w kierunku ukrytych współistniejących nowotworów złośliwych;
- Pełna morfologia krwi;
- Oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu;
- Oznaczenie czynności wątroby;
- Zmierzenie ciśnienia krwi;
- Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń dotyczących skóry: zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi;
- Przed rozpoczęciem leczenia kobietom w wieku rozrodczym należy zapewnić odpowiednie poradnictwo w zakresie skutecznych metod antykoncepcji.

2.2.1.2 Monitorowanie

- Badania skóry co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Kontrolę pacjenta należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego;
- Obserwacja w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego;
- Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka);
- Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego;
- Rutynowa kontrola stężenia kreatyniny w osoczu;
- Kontrola czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować kontrolę czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych;
- Należy monitorować ciśnienie krwi i ewentualnie wyrównać je, stosując standardową terapię;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR);
- Monitorowanie pacjentów pod kątem rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem zapalenia trzustki (oznaczenie amylazy i lipazy w surowicy);
- Monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich;
- Monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH);
- Pacjentów w wieku poniżej 3 lat należy kontrolować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Uwagi Analityków:

Zgodnie z ChPL, produktu leczniczego Finlee nie można zastępować innymi postaciami dabrafenibu, ponieważ nie wykazano ich biorównoważności.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Finlee (mezylan dabrafenibu) przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią. Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej. Lek podaje się doustnie w formie zawiesiny.

Oceniana technologia jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF (kod ATC: L01EC02). Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach z mutacją BRAF V600.

Produkt leczniczy Finlee uzyskał status leku sierocego 09.09.2020 r.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.³ badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji BRAF V600 są refundowane w ocenianym wskazaniu⁴.

³ Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz.7474.html>

⁴ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne⁵

ICD-10: C71 *Malignant neoplasm of brain* (Nowotwór złośliwy mózgu)

ICD-11: 2A00.0 *Gliomas of brain* (Glejaki mózgu), XH96C7 *Astrocytoma, anaplastic* (Gwiaździak anaplastyczny), XH7692 *Diffuse midline glioma, H3K27M mutant* (Glejak rozlany linii środkowej, zmutowany H3K27M), XH3N29 *Diffuse midline glioma, NOS*, (Glejak rozlany linii środkowej, NOS) XH2BA5 *Epithelioid glioblastoma*, (Glejak nabłonkowy) XH99U2 *Pleomorphic xanthoastrocytoma, NOS*, (Żółtakogwiaździak pleomorficzny, NOS) XH7F82 *Glioblastoma, NOS* (Glejak wielopostaciowy, NOS)

Kod ORPHA: 251561 Gwiaździak o wysokim stopniu złośliwości, 251576 Glejakomięsak, 251579 Glejak wielopostaciowy olbrzymiokomórkowy, 251582 Glejakowatość mózgu, 251589 Gwiaździak anaplastyczny

Glejaki to zróżnicowana grupa pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pochodzenia glejowego. Guzy te dzielą się na LGG – glejak o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade glioma*) (stopień I i II wg WHO) i HGG – glejak o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*) (stopień III i IV wg WHO).

Glejaki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat. LGG są rzadkimi typami nowotworów dziecięcych z częstością występowania wynoszącą 1,71 przypadków na 100 000. HGG są jeszcze rzadszymi nowotworami w populacji pediatrycznej, z częstością występowania wynoszącą 1,11 przypadków na 100 000. Rocznie w Europie diagnozuje się około 350-400 nowych przypadków HGG u dzieci.

Glejaki o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych⁶. HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG.

Pomimo agresywnej terapii multimodalnej obejmującej neurochirurgię, radioterapię i chemioterapię długoterminowe wyniki leczenia pacjentów z dziecięcymi HGG są słabe. Od momentu diagnozy mediana czasu przeżycia w przypadku HGG wynosi około 9-15 miesięcy u dzieci, a 5-letnie przeżycie waha się od 10 do 35%. Zakres resekcji chirurgicznej jest jednym z najsilniejszych czynników prognostycznych przeżycia u dzieci z HGG (niezależnie od innych czynników prognostycznych: wiek, lokalizacja guza i histologia).

Mutacja BRAF V600E u nowo zdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych z HGG wiąże się z lepszym OS w porównaniu z pacjentami z guzami, które są typu dzikiego BRAF.

Leczenie dzieci z HGG jest ograniczone. Obecny standard opieki nad nowo zdiagnozowanymi dziećmi z HGG jest całkowita resekcja chirurgiczna, a następnie ogniskowe napromienianie łożyska guza oraz dodatkowa chemioterapia. U młodszych pacjentów (w wieku <3 lat) ze względu na znaczną toksycywność neurokognitywną radioterapia nie jest zazwyczaj stosowana. Pacjenci ci są często leczeni chemioterapią. Temozolomid jest najczęściej stosowany w nawrotach choroby, choć badania pokazują, że odsetek odpowiedzi w nawracającym lub opornym na leczenie dziecięcym HGG wahał się od 0 do 12%.

⁵ EPAR Finlee https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.01.2024]

⁶ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children* (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.01.2024 r., a zaktualizowano w dniu 15.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczeniu dzieci i młodzieży (dzieci powyżej 1 roku) z glejakiem wysokim stopniu złośliwości, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i/lub chemioterapią. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Oceniana technologia (dabrafenib/trametynib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego jedynie w wytycznych NCCN (kategoria zaleceń: 2A). Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem (kategoria zaleceń: 2A).

Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemioterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem (siła zaleceń: nie podano). Wytyczne nie określają, czy dotyczą również grupy pediatrycznej.

Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym (siła zaleceń: II, C), w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia (siła zaleceń: I, A), jednak nie ma ustalonego schematu chemioterapii. Wytyczne wspominają, że gwiazdki anaplastyczne i oligodendroglejki częściej wykazują odpowiedź na leczenie temozolomidem niż glejaki wielopostaciowe (siła zaleceń: III, B). Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. *glioblastoma* glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Finlee i substancja czynna mezylan dabrafenibu nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

Uwagi Analityków:

Odnaleziono substancje czynne stosowane w leczeniu m.in. glejaka wielopostaciowego, gwiazdki anaplastycznego i glejaka anaplastycznego, które należą do grupy glejaków o wysokim stopniu złośliwości (HGG). Oceny tych substancji czynnych, tj. pembrolizumabu, bewacyzumabu oraz marihuany, THC+CBD, dotyczyły jednak leczenia osób dorosłych, podczas gdy oceniane w niniejszym raporcie wskazanie dotyczy populacji pediatrycznej.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: temozolomid;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - dabrafenib + trametynib;
 - wemurafenib;
 - temozolomid;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: dabrafenib + trametynib.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.⁷ we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii: temozolomid.

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego:
 - dabrafenib + trametynib (B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43));
 - wemurafenib (B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43));

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Finlee wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 18.01.2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*malignant glioma*”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „*raf kinase*”, oraz linii leczenia >1. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane, jak również te, nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 1 produkt leczniczy. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: Rak mózgu (glejak złośliwy);

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 11.01.2024].

AA i glejak wielopostaciowy) o najwyższym prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA >90%), zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: Rak mózgu (glejak złośliwy; AA i glejak wielopostaciowy)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
DAY101	toworafenib	Day One Biopharmaceuticals, LLC (DAWN)	Raf kinase	Mała cząsteczka	II	94%	91%	30.04.2024	doustnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [18.01.2024].

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 produkty lecznicze, z czego nad jednym lekiem badania zostały zawieszane. Dodatkowo jeden produkt leczniczy (Tafinlar/Finlee) został zatwierdzony, a badania nad 1 (ABM-1310) są w fazie przedklinicznej, więc również wykluczono je z powyższego zestawienia.

3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź od Konsultanta Krajowego. W załączniku znajduje się szczegółowy opis opinii, poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie.

Podsumowanie

Według Konsultanta liczba chorych oraz nowych zachorowań w Polsce w ciągu roku to pojedynczy pacjenci, którzy stosowaliby w 100% ocenianą technologią, gdyby została ona objęta refundacją. Alternatywną terapią jest wg konsultanta etopozyd, doksorubicyna, ifosfamid – stosowane u większości pacjentów (technologia najskuteczniejsza) lub winkrystyna, cisplatyna, lomustyna, temozolomid. W kwestii drogi podania i częstości zastosowania ocenianej interwencji określono, że nie powinna mieć ona wpływu na podjęcie decyzji o wyborze danej interwencji, jednocześnie podano, że pacjenci preferują lek podawany rzadziej i doustnie (jeśli to możliwe).

W zakresie efektów zdrowotnych, jakie powinny być monitorowane w polskim systemie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście ocenianej terapii, wskazano: przeżycie całkowite, wyleczenie bez nawrotów choroby oraz wyleczenie bez powikłań odległych. Konsultant wskazał jako minimalny czas obserwacji leczenia guzów mózgu na 2 lata, dla określenia wyleczenia z choroby nowotworowej okres obserwacji powinien obejmować 5 lat, a w kierunku obserwacji powikłań odległych nawet do końca życia pacjenta.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

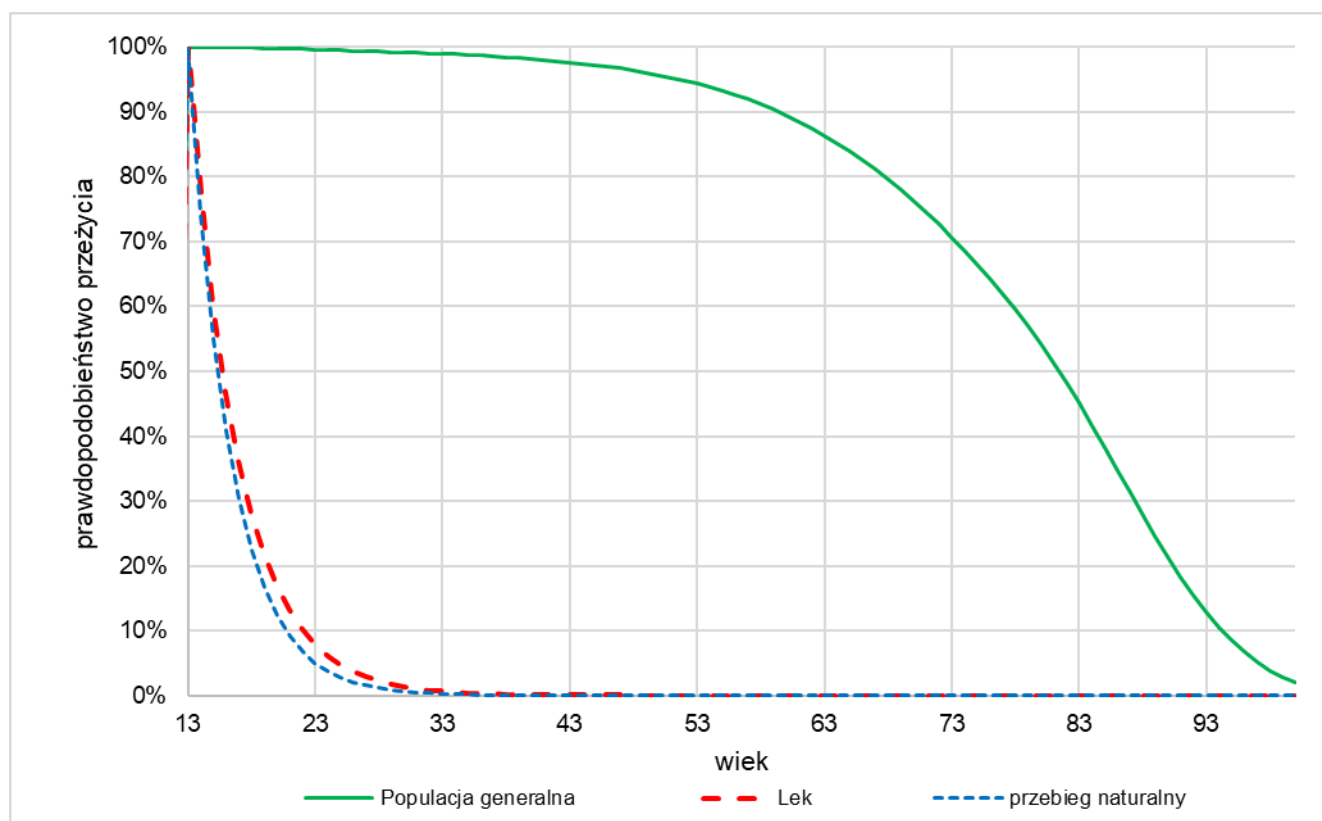
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 3). W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 33,05. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 4,46, a w przypadku przebiegu naturalnego 3,87 lat. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 0,59, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Przebieg naturalny
Przewidywane lata życia (LY)	33,05	4,46	3,87
Utracone lata życia związane z chorobą	-	28,58	29,17
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,59	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	2%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz przebiegu naturalnego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejakki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat. LGG są rzadkimi typami nowotworów dziecięcych z częstością występowania wynoszącą 1,71 przypadków na 100 000. HGG są jeszcze rzadszymi nowotworami w populacji pediatrycznej, z częstością występowania wynoszącą 1,11 przypadków na 100 000. Rocznie w Europie diagnozuje się około 350-400 nowych przypadków HGG u dzieci. Glejaki o wysokim stopniu złośliwości stanowią jedną trzecią glejaków dziecięcych⁸. HGG obejmuje szereg heterogennych zmian o różnej histologii, z których najczęstsze to gwiaździak anaplastyczny (stopień III wg WHO) i glejak wielopostaciowy (stopień IV wg WHO). Mutacje BRAF V600E zidentyfikowano w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Jak dotąd, żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Temozolomid jest obecnie jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG w UE (do stosowania w nawrotowej lub postępującej chorobie).

⁸ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

Oceniana technologia (dabrafenib/trametytib) została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego jedynie w wytycznych NCCN. Również tylko te wytyczne odnosiły się do postępowania w grupie pediatrycznej. Alternatywną metodą jest leczenie wemurafenibem. Wytyczne PTOK wskazują leczenie chirurgiczne jako postępowanie pierwszego wyboru, jednak z powodu dużego ryzyka progresji choroby zaleca się radioterapię, a terapię uzupełniającą stanowi chemoterapia temozolomidem. Bewacyzumab stanowi eksperymentalne leczenie w glejakach nawrotowych po CHT temozolomidem. Wytyczne nie określają, czy dotyczą również grupy pediatrycznej. Wytyczne ESMO dotyczą postępowania w przypadku HGG i nie wyodrębniają postępowania w grupie pediatrycznej. Wytyczne potwierdzają treści m. in. PTOK – leczenie chirurgiczne jest leczeniem początkowym, w przypadku progresji włączana jest radioterapia i/lub chemioterapia, jednak nie ma ustalonego schematu chemioterapii. Wytyczne wspominają, że gwiaździaki anaplastyczne i oligodendrogliomy częściej wykazują odpowiedź na leczenie temozolomidem niż glejaki wielopostaciowe. Brak wyodrębnienia terapii celowanych, poza informacją, że inhibitory BRAF są skuteczne, jednak w populacji z tego typu nowotworem (GBM, z ang. glioblastoma glejak wielopostaciowy) podlegają odpowiednim badaniom klinicznym. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT, dotyczących leczenia dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E.

We wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowany jest temozolomid w ramach chemioterapii. W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej w ramach programu lekowego refundowany jest dabrafenib w skojarzeniu z trametytibem [B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)]. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieuwjętych w wytycznych.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 28,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,17.

Uwagi Analityków:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Finlee wybrano terapię z wykorzystaniem temozolomidu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór mózgu, nowotwór układu nerwowego z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035, 2040 r. z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwór mózgu (ICD-10:C71) w latach 2015-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 0-19 lat.

Dodatkowo założono (zgodnie z EPAR), że glejaki dziecięce stanowią około 46% pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat oraz że mutacje BRAF V600E identyfikuje się w 6% dziecięcych i młodych dorosłych HGG. Odsetek glejaków o wysokim stopniu złośliwości wśród dziecięcych glejaków przyjęto na poziomie 33% (wg P. Hauser⁹).

Tabela 4. Zachorowania na nowotwór mózgu w latach 2015-2020

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	130	140	140	148	152	132

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 09.01.2024].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na nowotwór mózgu, nowotwór układu nerwowego w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	210	208	196	183	171

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 09.01.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 4. stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwór mózgu, na lata 2024-2027 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nowotwór mózgu wg KRN i nowotwór mózgu/ nowotwór układu nerwowego wg Globocan

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	150	152	153	155
Globocan	209	208	206	204

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na dziecięce glejaki o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E na podstawie KRN i Globocan

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	1	1	1	1
Globocan	2	2	2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁹ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/> [dostęp: 04.01.2024]

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 2 (1-2; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 2 (1-2; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 17 (11-23; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6-6; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 16 (11-18; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku: 17 (11-23; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków glejaka o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E oszacowana została na 2 (1 – 2) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 9 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 17,5 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 6 (6-6) osobo-lat, w drugim roku wyniesie 16 (11-18) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie 17 (11-23) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych, w których interwencją stanowiła skojarzona terapia dabrafenibu z trametynibem. Wyszukiwanie ograniczono jednak do populacji wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Finlee – leczenie dzieci i młodzieży z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E. Z wyszukiwania wyłączono 5 odnalezionych badań, które odnosiły się do dorosłej populacji pacjentów. Badanie NCT02684058 stanowi badanie rejestracyjne (CDRB436G2201) dla leku Finlee i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Trzy pozostałe badania wciąż trwają.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących dabrafenibu we wskazaniu: w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dzieci i młodzież w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 artykuł, jednak odstąpiono od jego opisu, ponieważ odnosił się on do głównego badania rejestracyjnego leku Finlee¹⁰. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
CDRB436G2201 (NCT02684058) Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Novartis Europharm Limited	<ul style="list-style-type: none"> • otwartej próby; • jednoramiennie; • fazy II; • wielośrodkowe; <p>Hipoteza: <i>Superiority.</i></p> <p>Mediana czasu obserwacji: 25,1 miesiąca</p>	Dzieci i młodzież z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.	<p>Interwencja: dabrafenib + trametynib. Zastosowano nomogram dawkowania oparty na masie ciała i/lub wieku. Dawki stosowane dla dabrafenibu wynosiły 5,25 mg/kg/dobę (<12 lat) i 4,5 mg/kg/dobę (≥12 lat) podzielone na 2 równe dawki. Dawki dla trametynibu wynosiły 0,032 mg/kg/dobę (<6 lat) i 0,025 mg/kg/dobę (≥6 lat).</p> <p>Komparator: brak.</p>	<p>Pierwszorzędowy: ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>); • PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.01.2024], [Study Results | Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors | ClinicalTrials.gov](#) [dostęp: 10.01.2024]

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Finlee

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku ≥ 12 miesięcy i < 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o niskim stopniu złośliwości: „Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych ...”.
Pacjenci w wieku poniżej 6 lat musieli ważyć co najmniej 7 kg. Pacjenci w wieku ≥ 6 lat musieli ważyć co najmniej 10 kg w momencie rejestracji.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg.
Potwierdzony glejak o wysokim stopniu złośliwości, zgodnie z klasyfikacją histologiczną WHO.	4.1 Wskazania do stosowania; Glejak o niskim stopniu złośliwości:

¹⁰ Darren 2023 - Darren R., Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma, J Clin Oncol 41:5174-5183 © 2023 by American Society of Clinical Oncology, doi: 10.1200/JCO.23.00558

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„...z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low-grade glioma</i> , LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej”.
Potwierdzona mutacja BRAF V600 z użyciem zwalidowanej metody diagnostycznej.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Finlee, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600E ocenioną za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD) z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki in vitro ze znakiem CE nie jest dostępny, potwierdzenie mutacji genu BRAF V600E należy ocenić za pomocą alternatywnego, zwalidowanego testu.
Choroba nawrotowa lub z progresją/brakiem odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu.	5.1 Właściwości farmakodynamiczne; Dzieci i młodzież Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (stopnia 3. lub 4. według WHO 2016) zostali włączeni do pojedynczej kohorty otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsze leczenie dabrafenibem, trametynibem, inhibitorem RAF lub inhibitorami MEK/ERK.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów
Jakakolwiek ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna lub szczepionkowa) w ciągu 3 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.	Brak odniesienia w ChPL
Radioterapia zmian glejaka OUN w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.	Brak odniesienia w ChPL
Przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Brak odniesienia w ChPL
Choroby serca	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów”.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.01.2024], [Study Results | Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors | ClinicalTrials.gov](#) [dostęp: 11.01.2024], ChPL Finlee https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.01.2024].

Podsumowanie/wnioski:

Do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Finlee konieczne jest potwierdzenie diagnozy glejaka o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600. Zarówno EPAR Finlee, jak i ChPL Finlee zawierają informację o tym kryterium. Oba dokumenty zawarły informację o tym, że pacjenci włączani do badania byli po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. Charakterystyka Produktu Leczniczego Finlee nie zawiera większości kryteriów wykluczenia z badania, które zostały zawarte w EPAR Finlee.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201.

Tabela 11. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

Wnioski:

Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

Aktualnie rekomendowaną opcją terapeutyczną wskazaną w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTOK) jest temozolomid. Temozolomid, w ramach chemioterapii, podlega refundacji we wskazaniu: Nowotwór złośliwy mózgu (ICD 10: C71).

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie CDRB436G2201:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia: brak punktów końcowych oceniających jakość życia pacjentów.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR), potwierdzony w niezależnej ocenie (ang. *blinded independent review*) wg kryteriów RANO – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - ORR wg oceny badacza zgodnie z kryteriami RANO.
 - Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany przez centralnego niezależnego recenzenta i badacza zgodnie z kryteriami RANO.
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu

-
- z jakiegokolwiek przyczyny, wg oceny badacza i centralnego niezależnego recenzenta (ang. *central independent reviewer*) zgodnie z kryteriami RANO.
 - Czas do odpowiedzi (TTR), obliczany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi CR lub PR, oceniany oddzielnie przez badacza i niezależnego centralnego recenzenta według kryteriów RANO.
 - Odsetek korzyści klinicznych (CBR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR, lub ogólną odpowiedzią na leczenie w postaci choroby stabilnej (SD), która utrzymuje się przez minimalny czas co najmniej 24 tygodni, zgodnie z oceną badacza i centralnego niezależnego recenzenta wg kryteriów RANO.
 - Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych, zmiany wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG i ECHO.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Finlee.
- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania włączono 41 pacjentów, a w jego trakcie leczenie zakończyło 20 pacjentów).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy;
- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100);
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej, tj. analizy efektywności kosztów w niniejszym raporcie.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Finlee u pacjentów w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, oceniano w wielośrodkowym badaniu II fazy. Jakość głównego badania rejestracyjnego CDRB436G2201 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników, tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny oraz jeden z powodu braku przeprowadzenia analizy wyników w podgrupach.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 46 pacjentów włączonych do badania 41 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a w trakcie badania (data odcięcia: 23.08.2021) leczenie kontynuowało jedynie 21 pacjentów.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie Darren 2023 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego **CDRB436G2201** produktu leczniczego Finlee, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności¹¹.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Przeżycie całkowite, OS

Przy medianie obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE). Czternastu pacjentów (34,1%) zmarło, a 27 pacjentów (65,9%) zostało ocenzurowanych w dniu daty odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7).

Tabela 12. Wyniki dla OS (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych 23.08.2021 r.)

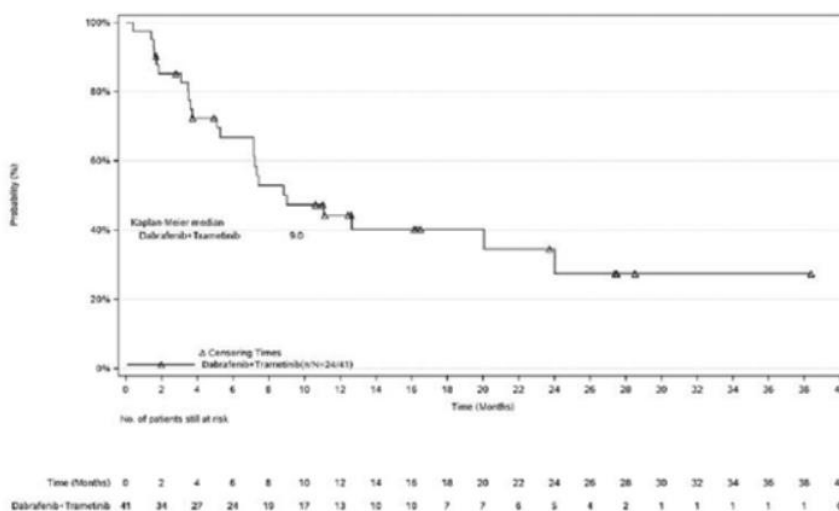
	HGG D+T* (N=41)
Mediana OS	32,8 (95% CI: 19,2; NE)
Liczba ocenzurowanych pacjentów	27
Liczba zgonów	14
Estymatory Kaplana-Meiera	<ul style="list-style-type: none">• 12 miesięcy• 24 miesiące
	<ul style="list-style-type: none">• 76,3% (95% CI: 59,3; 86,9)• 58,6% (95% CI: 37,6; 74,7)

* D+T – dabrafenib + trametinib

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee, s. 90 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2024].

Przeżycie wolne od progresji, PFS

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) w niezależnej ocenie oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) w ocenie Badacza.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych: 23.08.2021 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT, na podstawie EPAR Finlee, s. 90 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2024].

¹¹ Darren 2023 - Darren R., Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma, J Clin Oncol 41:5174-5183 © 2023 by American Society of Clinical Oncology, doi: 10.1200/JCO.23.00558.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). Dolna granica 95% CI dla ORR leczenia D+T przekroczyła 20% wskaźnik określony w protokole badania w oparciu o historyczne wskaźniki ORR dla pacjentów z niewyselekcjonowanym molekularnie nawrotowym opornym na leczenie pediatrycznym HGG (5-12%) leczonych najlepszą dostępną terapią – zgodnie z założeniami w EPAR: do prezentacji poziomów ORR powyżej progu 20% wykorzystano 95% CI. W odniesieniu do pośredniego porównania z monoterapią dabrafenibem (tj. ORR na poziomie 32%) uwzględniono zarówno 80% CI, jak i 95% CI.

Całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*, CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%).

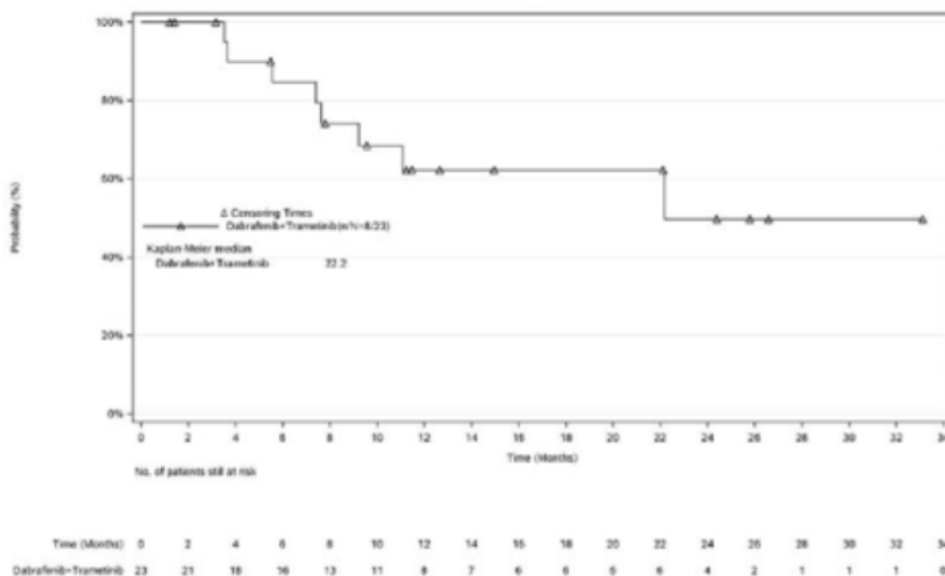
U 36 z 37 pacjentów, którzy otrzymali radioterapię przed włączeniem do badania, napromienianie miało miejsce wcześniej niż 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem. Jeden z pacjentów otrzymał wcześniejszą radioterapię w okresie krótszym niż 3 miesiące przed rozpoczęciem badanego leczenia. Zgodnie z niezależną oceną, pacjent ten miał chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD) w dniu 46. Biorąc pod uwagę powyższe informacje nie uważa się, aby wcześniejsza radioterapia pacjentów z kohorty HGG miała wpływ na wnioski dotyczące skuteczności.

ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (ang. *best overall response*, BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%. Zgodnie z EPAR Finlee wstępnie zaplanowane analizy pomocnicze i wrażliwości wykazały ogólną spójność wyników ORR.

Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) w niezależnej ocenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) według niezależnej oceny, co według EPAR Finlee wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG.



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla DOR (wszyscy pacjenci, data odcięcia danych: 23.08.2021 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT, na podstawie EPAR Finlee, s. 90 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2024].

W niezależnej ocenie odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR) wyniósł 65,9% (95%: 5,3; 24,0).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Mediana czasu trwania ekspozycji na dabrafenib i trametynib (D+T) wynosiła 72,7 tygodnia w momencie punktu odcięcia danych, 21 pacjentów kontynuowało leczenie. Większość pacjentów (56,1%) otrzymywała dabrafenib i trametynib przez więcej niż 56 tygodni.

Tabela 13 Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w pediatrycznej kohorcie HGG

	All N=41		
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4/5 n (%)	Stopień 5 n (%)
AE	41 (100)	28 (68,3)	3 (7,3)
- AE związane z leczeniem	34 (82,9)	11 (26,8)	0
SAE	25 (61,0)	22 (53,7)	3 (7,3)
- SAE związane z leczeniem	7 (17,1)	6 (14,6)	0
SAE ze skutkiem śmiertelnym	3 (7,3)	3 (7,3)	3 (7,3)
- SAE ze skutkiem śmiertelnym, związane z leczeniem	0	0	0
Pacjenci z AE prowadzącym do dyskontynuacji leczenia	2 (4,9)	0	0
- AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia, związane z leczeniem	1 (2,4)	0	0
AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia	26 (63,4)	14 (34,1)	2 (4,9)
AE wymagające dodatkowej terapii	39 (95,1)	23 (56,1)	1 (2,4)

*n - reprezentuje liczbę pacjentów; Pacjenci z wieloma stopniami ciężkości AE są liczeni w ramach maksymalnego stopnia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Finlee, s. 110 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.01.2024].

W kohorcie HGG SAE zgłoszono u 61,0% pacjentów, natomiast SAE powyżej 3. stopnia dotyczyło 53,7% pacjentów. Trzy przypadki były śmiertelne, lecz nie związane z leczeniem (zgon nastąpił na skutek progresji choroby). Gorączka i ból głowy były najczęściej zgłaszanymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie HGG.

Łącznie w badaniu G2201 u pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T wystąpiło 6 zgonów w trakcie leczenia, z czego 4 na skutek progresji choroby (1 w kohorcie krzyżowej LGG, 3 w kohorcie HGG). W kohorcie HGG wystąpiły jeszcze 2 zgony, zgłoszone z innych przyczyn, ale nie zostały uznane za związane z leczeniem (oba mogły być związane z chorobą podstawową).

Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym w kohorcie HGG (występującym u ponad 5% pacjentów) były ból głowy i gorączka (7,3%). SAE związane z pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego wystąpiły u 4,9% pacjentów – pozostałe SAE dotyczyły pojedynczych przypadków. Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41).

Zdarzenie, jakie pojawiło się w grupie pediatrycznej, a nie było zgłaszane wcześniej u dorosłych, to przyrost masy ciała. W ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia 41,7% pacjentów (15/36) odnotowało znaczny przyrost masy ciała, jednak żaden pacjent nie dyskontynuował leczenia D+T z powodu przyrostu masy ciała stopnia 3.

W celu porównania bezpieczeństwa skonstruowano zestaw danych do analizy bezpieczeństwa (z ang. *safety analysis set*, SAS) składający się z danych bezpieczeństwa pochodzących od 171 pacjentów leczonych D+T (n=123 z badania głównego i n=48 z badania X2101). Mediana czasu trwania ekspozycji na dabrafenib wynosiła 76,9 tygodnia, a na trametynib 75,7 tygodnia. Większość pacjentów otrzymywała D+T przez 48 tygodni lub dłużej (odpowiednio 72,5% i 71,3%).

W grupie danych SAS 98,8% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego AE. Zdarzenia co najmniej 3. stopnia odnotowano u 57,3% pacjentów. AE prowadzące do dyskontynuacji leczenia odnotowano u 7,6% pacjentów (13/171). Najczęściej występujące AE w populacji pediatrycznej w SAS są zgodne z profilem bezpieczeństwa odpowiednio monoterapii dabrafenibem oraz trametynibem. Najczęściej występujące AE stopnia co najmniej 3. w SAS to gorączka (8,8%), neutropenia (7,6%), zmniejszona liczba neutrofilów (7,6%) i zwiększone ALT (5,3%).

Profil zdarzeń SAE w grupie danych SAS jest zgodny z danymi zgłoszonymi w ramieniu D+T kohorty LGG i HGG głównego badania. W zakresie przyrostu masy ciała w grupie D+T był on większy niż oczekiwano na podstawie norm dla danego wieku.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) były: gorączka (65%), wysypka (47%), ból głowy (40%), wymioty (38%), uczucie zmęczenia (35%), suchość skóry (34%), biegunka (31%), krwotok (30%), nudności (26%), trądzikopodobne zapalenie skóry (26%), neutropenia (25%), ból brzucha (23%) i kaszel (22%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Dane dotyczące wpływu długotrwałego stosowania na wzrost i dojrzewanie kośćca u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone.

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych. Wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane były dotychczas zgłaszane wyłącznie u pacjentów dorosłych leczonych dabrafenibem w postaci kapsułek i trametynibem w postaci tabletek: rak płaskonabłonkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, obrzęk limfatyczny, suchość w jamie ustnej, rogowacenie słoneczne, nadwrażliwość na światło, niewydolność nerek (często), czerniak, brodawka starcza, sarkoidoza, chorioretinopatia, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek, niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rhabdomyoliza (niezbyt często), perforacja przewodu pokarmowego, limfohistiocytoza hemofagocytarna (rzadko), zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (częstość nieznana).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w puli danych zbiorczych do oceny bezpieczeństwa, pochodzących od 171 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z dwóch badań z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z mutacją BRAF V600. W chwili włączenia do badania czterech (2,3%) pacjentów było w wieku od 1 do <2 lat, 39 (22,8%) pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat, 54 (31,6%) pacjentów było w wieku od 6 do <12 lat, a 74 (43,3%) pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat. Średni czas trwania leczenia wyniósł 80 tygodni.

Działania niepożądane obserwowane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa (Tabela 4) zostały przedstawione niżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

Tabela 14. Działania niepożądane zgłaszane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (n=171)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zanokcica
Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia* ² , niedokrwistość, leukopenia*
Często	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Odwodnienie, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy* ³

Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka**4
Niezbyt często	Odwartwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu
Zaburzenia serca	
Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia*
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok*5
Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel*
Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból brzucha*, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
Często	Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Trądzikopodobne zapalenie skóry*6, suchość skóry*7, świąd, wysypka*8, rumień
Często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry*9, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skóra, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie
Niezbyt często	Pęknięcia skóry, nocne poty, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból w kończynie
Często	Ból mięśni*, skurcze mięśni*10
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka*, uczucie zmęczenia*11, zwiększenie masy ciała
Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*12
Często	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

*Oznacza termin zbiorczy obejmujący co najmniej dwa preferowane terminy MedDRA, które uznano za podobne klinicznie.

1 zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła;

2 neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną;

3 zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego;

4 zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki;

5 krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, stłuczenie, krwiak, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z odbytu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, wybroczyny, krwiak nadtwardówkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, wybroczyny punktowe, krwotok po zabiegach, krwawienie z odbytnicy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok maciczny;

6 trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy;

7 suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię;

8 wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową;

9 uogólnione złuszczone zapalenie skóry obejmuje złuszczenie skóry i złuszczone zapalenie skóry;

10 skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową;

11 uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię;

12 zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Finlee https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.01.2024]

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 15.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Finlee.

¹² <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 15.01.2024].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 15.01.2024 r. nie odnotowano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Finlee. Odnaleziono jednak informacje o stosowaniu produktu leczniczego Tafinlar. Produkt leczniczy Tafinlar zawiera tą samą substancję czynną, dodatkowo poza Europą zarejestrowany jest w ocenianym wskazaniu, jednak w Europie zarejestrowany jest w odmiennych wskazaniach (czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca). W bazie FAERS zidentyfikowano 9 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Tafinlar (dabrafenib), z czego każdy dotyczył ciężkich przypadków, natomiast żaden nie dotyczył zgonu. Dodatkowo w grupie wiekowej 0-17 lat zidentyfikowano 7 przypadków działań niepożądanych. Najwięcej powikłań dotyczyło urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (9 przypadków łącznie, z czego 7 w grupie wiekowej 0-17 lat).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 15.01.2024 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych dla leku Finlee, natomiast odnotowano 107 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej dabrafenib u dzieci i młodzieży do 17 roku życia włącznie oraz dodatkowo 2 878 przypadków działań niepożądanych w nieokreślonej grupie wiekowej przyjmującej dabrafenib. Najczęstsze z nich dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (43 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 1 243 pacjentów z nieokreślonej grupy wiekowej);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (53 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 289 pacjentów z nieokreślonej grupy wiekowej);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbiele i polipy (44 pacjentów z grupy wiekowej 0-17 lat oraz 756 pacjentów z grupy nieokreślonej grupy wiekowej).

W bazie VigiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO, w dniu 15.01.2024 r. odnotowano 17 763 przypadki działań niepożądanych leku Finlee, w tym 240 odnoszących się do grupy wiekowej 0-17 lat włącznie oraz 7 821 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (26% pacjentów).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Przy medianie obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (zakres: 11,7-41,1) w kohorcie HGG, mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca (95% CI: 19,2, NE). Znaczny odsetek pacjentów został oceniony (65,9%), a 14 pacjentów zmarło do dnia odcięcia danych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. Szacowane wskaźniki OS po 12 i 24 miesiącach wyniosły 76,3% (95% CI: 59,3, 86,9) i 58,6% (95% CI: 37,6, 74,7).

Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 5,3; 24,0) według niezależnej oceny oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) według oceny Badacza.

Wstępnie zdefiniowane kryteria powodzenia ORR w niezależnej ocenie w kohorcie HGG zostały spełnione, z ORR wynoszącym 56,1% (95% CI: 39,7, 71,5, 80% CI: 44,9, 66,8). ORR w ocenie Badacza wyniósł 58,5% (95% CI: 42,1; 73,7). Wskaźnik zgodności najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) między niezależną oceną a oceną badacza wyniósł 73,2%.

Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR + PR), mediana czasu do odpowiedzi (TTR) wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1,0 – 10,9) według niezależnej oceny.

Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6; NE) w niezależnej ocenie, co według EPAR Finlee wskazuje na klinicznie istotną skuteczność leczenia D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG. W niezależnej ocenie odsetek korzyści klinicznych (CBR) wyniósł 65,9% (95% CI: 5,3; 24,0).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Rozkład i proporcje AE i SAE są spójne w ramieniu D+T kohorty LGG i kohorty HGG, a częstość występowania AE co najmniej stopnia 3. i SAE w odpowiednich ramionach badania jest niska. Profil AE i SAE jest zgodny z tym, który wcześniej zgłoszony był u dorosłych pacjentów leczonych terapią skojarzoną D+T (w tym gorączka, zaburzenia skórne i objawy żołądkowo-jelitowe).

Częstotliwość występowania SAE >3. stopnia w grupie HGG (61,0%) była wyższa w porównaniu z grupą LGG (39,7%). Należy mieć na uwadze jednak, że była to mało liczna grupa (n=41). Odsetek AE prowadzących do

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 15.01.2024].

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.01.2024].

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 15.01.2024].

modyfikacji dawki lub przerwania leczenia dla kohorty HGG jest wysoki (63,4%), jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku Finlee bądź też substancji czynnej dabrafenibu wykazała komunikaty dotyczące ciężkich przypadków, jednak żaden nie dotyczył zgonu. Najczęstsze z nich dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów zatruc i powikłań proceduralnych.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii (stan na dzień zakończenia prac nad raportem, 01.02.2024 r.) w bazie [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

Uwagi Analityków:

Podczas szacowania kosztów odnaleziono informację o cenie produktu leczniczego Tafinlar. Produkt leczniczy Tafinlar zawiera tę samą substancję czynną, dodatkowo poza Europą zarejestrowany jest w ocenianym wskazaniu, jednak w Europie zarejestrowany jest w odmiennych wskazaniach (czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca). Z uwagi na zalecenia dotyczące stosowania leku Finlee: "Produktu leczniczego Finlee nie można zastępować innymi postaciami dabrafenibu, ponieważ nie wykazano ich biorównoważności", zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zdecydowano się nie wykorzystywać podanej ceny dla leku Tafinlar ze względu na odmienną postać farmaceutyczną produktu oraz brak rejestracji w Europie, w ocenianym wskazaniu.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Nie dotyczy.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Metodyka

1. Definicje:

- Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).
- RMST (ang. *restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.
- Przewidywane lata życia LY (ang. *life years*) w przypadku tego modelu farmakoekonomicznego równają się wartości RMST (arm 0 = arm 1), z uwagi na jednoramienny schemat badania.

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (arm 0) obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), w kohorcie pacjentów z HGG.
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego związanego z przeżyciem, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS). Analiza została przeprowadzona wśród pacjentów z kohorty HGG.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 4, I), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).

- Przewidywane lata życia (LY), zgodnie z metodyką dla badań jednoramiennych będą równe wartości RMST.

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*¹⁶. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*¹⁷. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-logistyczny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

III. Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywnym

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywnym ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*¹⁸. Horyzont dożywni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

7.3.2. Założenia

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego G2201, przyjęto model oparty na PFS (dane z OS były niedojrzałe).
- W związku z brakiem komparatora w badaniu przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego.
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LY.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii, nie dokonano analizy ekonomicznej.

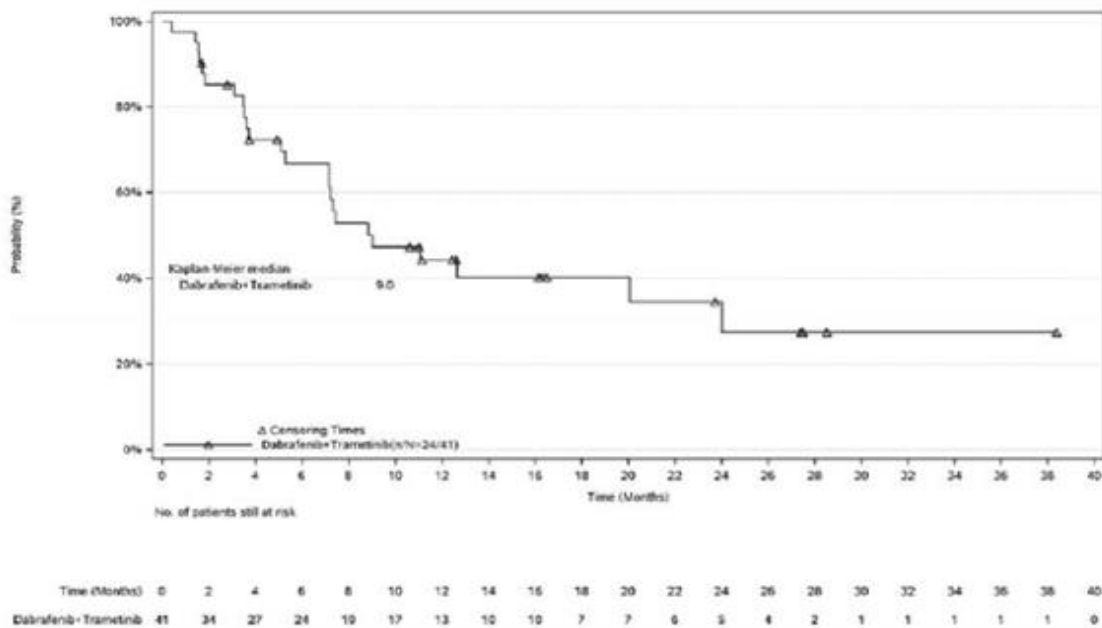
7.3.3. Dane wejściowe

Zgodnie z założeniami dotyczącymi modelowania farmakoekonomicznego (Rozdział 7.3.2.), dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego G2201, który został przedstawiony poniżej.

¹⁶ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:25.01.2024].

¹⁷ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14.

¹⁸ Jackson 2016



Rysunek 4 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu G2201 (dla populacji HGG).

Źródło: EPAR Finlee, s. 90 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.01.2024]

7.3.4. Wyniki

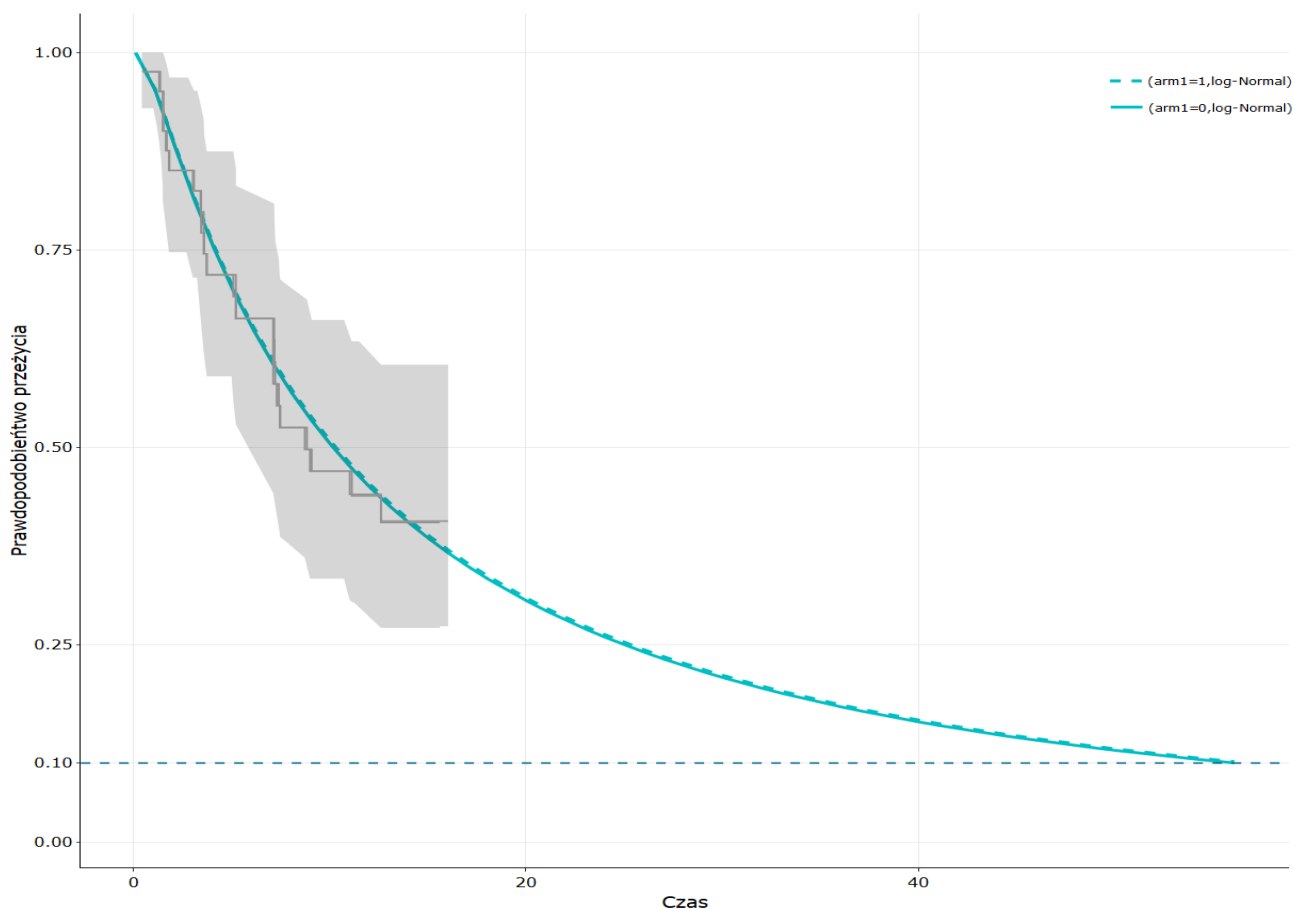
Analiza kliniczna

Tabela 15 Wartości RMST oraz LY w horyzoncie dożywotnym (tau=57) przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego dla kohorty HGG.

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm 0 = arm 1 [msc]	17,5	11,82	23,67
LY [lata]	1,46	0,99	1,97

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej (Rysunek 5) przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Rysunek 5. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Podsumowanie

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,97** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,99** LY.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Finlee (dabrafenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z trametynibem do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Finlee, *dabrafenib*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Finlee.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Finlee (dabrafenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z trametynibem do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Finlee, *dabrafenib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozwolenie na wcześniejszy dostęp oraz 1 trwającą ocenę. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Finlee

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania Link [data dostępu: 22.01.2024]	Dabrafenib z trametynibem w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600E u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat.	W trakcie.	<u>Oczekiwana data publikacji:</u> 29 maja 2024 r.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2023, Francja</p> <p>Link</p> <p>[data dostępu: 22.01.2024]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z dodatnią mutacją BRAF V600E, którzy wymagają leczenia systemowego. Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą radioterapię i/lub chemioterapię. 	Pozwolenie na wcześniejszy dostęp.	<p>ANSM (fr. <i>Agence Nationale de Securite du Medicament</i>) stwierdził, że skuteczność i bezpieczeństwo tej kombinacji w rozważanych wskazaniach są wysoce prawdopodobne.</p> <p>Ponadto, Rada Przejrzystości (fr. <i>Commission de la Transparence</i>) uznała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazania, o których mowa we wniosku, są poważnymi, rzadkimi i upośledzającymi chorobami. Częstość występowania glejaków o niskim stopniu złośliwości jest rzędu 1/100 000 mieszkańców/rok i od 3,34 do 6,09/100 000 mieszkańców/rok w przypadku glejaków o wysokim stopniu złośliwości. Choroby te mają duży wpływ na jakość życia pacjentów poprzez wpływ na funkcjonowanie (szczególnie na wzrok i zdolności motoryczne). Pomimo stosowania chemioterapii i/lub radioterapii, glejaki o wysokim stopniu złośliwości stanowią zagrożenie dla życia. Nie ma odpowiedniego leczenia dla rozważanych wskazań, ponieważ leczenie glejaków opiera się obecnie na chemioterapiach stosowanych poza wskazaniami, dla których wskaźniki odpowiedzi i dane dotyczące całkowitego przeżycia są niezwykle niskie. Leczenie nie może zostać odroczone, ponieważ nie ma odpowiedniego leczenia dla danych wskazań, a choroby są poważne, rzadkie i powodują niezdolność do pracy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Finlee (dabrafenib) odnaleziono informację o jednej trwającej analizie w Wielkiej Brytanii. Ponadto, francuski HAS wydał zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwraca uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków tj. niskie wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dane dotyczące całkowitego przeżycia.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,99** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,46** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,97** LY.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej w warunkach rzeczywistych, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LY).

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Finlee.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Finlee (dabrafenib) odnaleziono informację o jednej trwającej analizie w Wielkiej Brytanii. Ponadto, francuski HAS wydał zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwraca uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków tj. niskie wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dane dotyczące całkowitego przeżycia.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 25,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Niedojrzałe wyniki przeżycia całkowitego (OS).
- Duża liczba ocenianych pacjentów.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia – nieprecyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z badania.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana docelowa liczba pacjentów (17) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Z uwagi na brak ceny ocenianej technologii odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej, tj. analizy efektywności kosztów w niniejszym raporcie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dzieci i młodzież w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi szybciej.
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Ogólny odsetek odpowiedzi, oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 56, w tym osobne wyniki dla CR.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 22 miesiąca.
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 9.
- Przeżycie całkowite, oczekiwana mediana OS [miesiące]: 32,5.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Darren 2023	Darren 2023 - Darren R., Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600–Mutant Pediatric High-Grade Glioma, J Clin Oncol 41:5174-5183 © 2023 by American Society of Clinical Oncology, doi: 10.1200/JCO.23.00558
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2014	European Society for Medical Oncology, ESMO, 2014 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34077-3/fulltext [dostęp: 15.01.2024].
HAS 2023	Décision n°2023.0250/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DABRAFENIB-TRAMETINIB https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/dabrafenib-trametininovartis_decision_et_avisct_preamm_ap210.pdf [dostęp: 22.01.2024]
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Central Nervous System Cancers, Version 2.2023 — October 31, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf [dostęp: 15.01.2024].
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11006 [dostęp: 22.01.2024]
PTOK 2014	J. Fijuth i wsp., Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2014 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_20140807.pdf [dostęp: 15.01.2024].
Pozostałe publikacje	
ChPL Finlee	Charakterystyka Produktu Leczniczego Finlee https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/finlee-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Finlee	European Public Assessment Report Finlee https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 15.01.2024].
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 15.01.2024].
Hauser 2021	Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. Children (Basel). 2021 Aug 27;8(9):739. doi: 10.3390/children8090739, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464723/ [dostęp: 04.01.2024]
NCT02684058	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=6 [dostęp: 12.01.2024]
NCT03919071	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03919071?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=7 [dostęp: 12.01.2024]
NCT03975829	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=3 [dostęp: 12.01.2024]
NCT04201457	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=2 [dostęp: 12.01.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 11.01.2024].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 15.01.2024].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 15.01.2024].
Załącznik Zarządzenie 1/2022/DSOZ	do Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Finlee in combination with trametinib powder for oral solution is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with high-grade glioma with a BRAF V600E mutation who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment.

Epidemiology

Paediatric gliomas constitute approximately 46% of primary brain and other CNS tumours in children and adolescents aged 0-19 years (Ostrom et al 2020). HGGs are even more rare tumours in the paediatric population, with an incidence of 1.11 cases per 100,000 (Ostrom et al 2020). Approximately 350-400 new cases of paediatric HGG are diagnosed in Europe yearly (EMA 2011).

Biologic features

Gliomas are a diverse group of primary CNS tumours of glial origin. These tumours are divided into LGG (WHO grade I and II) and HGG (WHO grade III and IV). The WHO classification categorizes gliomas from grade I through grade IV based upon increased level of histopathologic features such as cytological atypia, mitotic activity, microvascular proliferation, and necrosis.

HGG include a variety of heterogeneous lesions with differing histologies, the most common being anaplastic astrocytoma (WHO Grade III) and glioblastoma multiforme (WHO grade IV). BRAF V600E mutations have been identified in 6% of paediatric and young adult HGGs (Mackay et al 2017).

Clinical presentation and prognosis

Long-term outcomes for patients with paediatric HGGs are poor despite aggressive multimodality therapy with neurosurgery, radiotherapy, and chemotherapy. From the time of diagnosis, the median duration of survival for HGG is approximately 9-15 months in children (Mackay et al 2017), and 5-year survival ranges from 10 to 35% (Broniscer 2004; Finlay 2005; Broniscer 2006; Cohen 2011; Wolff 2010). Independent of other known prognostic factors such as age, tumor location and histology, the extent of surgical resection is one of the strongest predictors of survival in children with HGG (Finlay 1995; Jones 2012). For paediatric HGG, the BRAF V600E mutation is more frequently found in favourable prognosis subgroups of this disease and is not found in some of the worst prognostic subgroups, such as those arising from the brainstem (Mackay et al 2017). Thus, the BRAF V600E mutation in newly diagnosed paediatric patients with HGG is associated with an improved OS versus those patients with tumours that are wildtype at BRAF V600.

Management

Current therapies for children with HGGs are limited. The present standard of care for newly diagnosed children with HGG is gross total surgical resection, followed by focal irradiation to the tumour bed plus additional chemotherapy (MacDonald 2011). Among younger patients (<3 years of age), radiotherapy is generally not used due to its substantial neurocognitive toxicity. These patients are often treated with radiation sparing approaches such as chemotherapy alone (Broniscer 2004).

Temozolomide is most often used in the recurrent disease setting. However, in 5 trials evaluating temozolomide monotherapy or temozolomide-based combinations, the response rate in recurrent or refractory, paediatric HGG ranged from 0-12% (Lashford 2002; Nicholson 2007; Ruggiero 2006; Warren 2012; Hummel 2013).

A variety of targeted agents have also been evaluated in this patient population and response rates have been noted to be less than 10%. So far, no targeted agents have been approved for patients with paediatric HGG.

Currently, temozolomide is the only authorized anticancer substance in EU for paediatric HGG (for use in relapsed or progressive disease), although mostly based on adult efficacy data. The applicant states that the treatment of children with HGG reflects a significant unmet need, with almost no improvement in survival outcomes in recent years.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży (dzieci powyżej 1 roku) z glejakiem z mutacją BRAF V600E o wysokim stopniu złośliwości, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i/lub chemioterapią.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2014, Polska, http://onkologia.zalecena.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_2014_0807.pdf</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Nie jest określone, czy zalecany standardy leczenia dotyczą również dzieci.</p> <p>Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko. W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi technikami.</p> <p><u>Glejaki złośliwe (Grade III i IV)</u> – leczenie chirurgiczne obejmuje przedłużenie i poprawę jakości życia - praktycznie niemożliwe jest całkowite usunięcie takiego nowotworu. Gdy ryzyko zabiegu jest duże z powodu ogólnego stanu zdrowia lub umiejscowienia nowotworu i pacjent nie ma objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, to leczenie chirurgiczne może być niecelowe (powikłania i zła jakość życia w przypadku deficytu neurologicznego niweczą spodziewana korzyść z przedłużenia OS. Standardem w naciekających złośliwych glejakach jest radioterapia. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii temozolomidem można rozważać po zakończeniu radioterapii w glejaku wielopostaciowym.</p> <p>Bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne o działaniu antyangiogennym) wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu, ale ze względu na brak wpływu na czas OS pozostaje eksperymentalną metodą leczenia.</p> <p><i>Siła zaleceń/ poziom dowodów: nie wskazano.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2014, Europa, https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34077-3/fulltext</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą glejaka o wysokim stopniu złośliwości (bez odrębnych rekomendacji dla dzieci):</p> <p><i>Surgery is commonly the initial therapeutic approach for tumour debulking and obtaining tissue for diagnosis. Tumour resection is of prognostic value; it may be beneficial to attempt maximal tumour resection provided that neurological function is not compromised by the extent of resection [II, C]</i></p> <p><i>Concomitant and adjuvant TMZ chemotherapy in addition to radiotherapy (TMZ/RT → TMZ) is the current standard of care for patients with GBM up to age 70 [I, A].</i></p> <p><i>Long-term follow-up (10 years) of randomised clinical trials demonstrated prolonged survival with (neo)adjuvant PCV chemotherapy (procarbazine, lomustine [CCNU], vincristine) in newly diagnosed anaplastic oligoastrocytoma and oligodendroglioma [40, 41], but benefit was mainly present in prognostically favourable molecular subgroups of patients (in particular co-deletion of 1p/19q) [II, B].</i></p> <p><i>In newly diagnosed anaplastic oligoastrocytoma and oligodendroglioma (...) time to failure of both chemotherapy and radiation was similar whether patients were treated initially with chemotherapy (and received RT at first progression) or were treated with initial RT (and received chemotherapy at progression) [I, A].</i></p> <p><i>Rare activating BRAF mutations can be identified in 3%–5% of GBM; whether the BRAF inhibitors are effective (alone or in combination) in this subgroup of tumours is subject of ongoing clinical research protocols.</i></p> <p><u>Levels of evidence:</u></p> <p><i>I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</i></p> <p><i>II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</i></p> <p><i>III Prospective cohort studies</i></p> <p><i>IV Retrospective cohort studies or case-control studies</i></p> <p><i>V Studies without control group, case reports, experts opinions</i></p> <p><u>Grades of recommendation</u></p> <p><i>A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i></p> <p><i>B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</i></p> <p><i>C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional</i></p> <p><i>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i></p> <p><i>E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2023, Ameryka, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą leczenia populacji pediatrycznej i uwzględniają mutacje BRAFV600E.</p> <p><i>All patients with pediatric diffuse high-grade gliomas should be cared for by a multidisciplinary team with experience managing central nervous system (CNS) tumors.</i></p> <p><i>Treatment for pediatric diffuse high-grade gliomas frequently includes surgery, radiation therapy (RT), and chemotherapy. • Goals of surgery include the safe reduction of tumor-associated mass effect and obtaining adequate tissue for histologic and molecular classification. • Referral for cancer predisposition evaluation and/or genetic counseling should be considered</i></p> <p><i>Pediatric CNS Cancers (participation in a clinical trial is strongly encouraged) – Principles of systematic therapy:</i></p> <p><u>Adjuvant therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferred regimen: radiotherapy+ concurrent TMZ^a + adjuvant TMZ^a + lomustine • Other recommended regimens: RT^b + concurrent TMZ^a + adjuvant TMZ^a; <p><i>Age<3 years: targeted therapy, if BRAF V600E mutated: dabrafenib/ trametinib or vemurafenib</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Useful in certain circumstances: RT^b +/- concurrent TMZ^a + adjuvant targeted therapy including, but not limited to: if BRAF V600E mutated, dabrafenib/ trametinib or vemurafenib <p><u>Recurrent or progressive disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferred regimen: Targeted therapy including, but not limited to: If BRAF V600E mutated, dabrafenib/trametinib or vemurafenib <p><i>Other recommended regimens: reirradiation if feasible</i></p> <p><i>Useful in certain circumstances: for palliation: oral etoposide/ bevacizumab/ nitrosoureas (lomustine or carmustine)</i></p> <p><i>All recommendations are 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p>^aTMZ – temozolomide ^bRT - radiotherapy</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

11.3.1. Opinia prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego– Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią	Pojedynczy pacjenci	Pojedynczy pacjenci	100%	Szacunki własne (jednak badania w kierunku BRAF nie są standardem diagnostycznym)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nier refundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade glioma</i> , HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią	<i>Etopozyd, dokсорubicyna, ifosfamid</i>	większość	Pojedynczy pacjenci	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>Winkrystyna, cisplatyna, lomustyna, temodal</i>	Pojedynczy pacjenci	Pojedynczy pacjenci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii Eksperta.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

*Do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade glioma*, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią, w skojarzeniu z trametynibem..*

-
2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie należy się spodziewać istotnych różnic pomiędzy populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Pacjenci nie byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną. Jednak należy dodać, że w Polsce badania molekularne (w kierunku mutacji BRAF) nie są standardem refundowanym jako świadczenie gwarantowane.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Ciężkość stanu pacjenta, choroby współistniejące – mogą mieć wpływ na wyniki leczenia (tak jak w przypadku każdej terapii).

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Rozpoznanie kliniczne i obrazowe, rozpoznanie histopatologiczne, wynik badania molekularnego.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Mniejsze doświadczenie zawodowe lekarza może wpływać na opóźnioną decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Droga lub częstość zastosowania ocenianej interwencji nie powinna mieć wpływu na podjęcie decyzji o zastosowaniu ocenianej technologii.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Istotne kryteria przerwania leczenia to wystąpienie objawów niepożądanych.

Istnieją różne punkty czasowe w których ocenia się efekt terapeutyczny; najczęściej 2 lata, 3 lata, 5 lat, 10 lat.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Ponieważ istotą leczenia jest hamowanie zaburzeń na poziomie molekularnym, leczenie może trwać wiele lat. W tego typu terapiach - do czasu progresji lub nieakceptowanej toksyczności.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Należy spodziewać się, że oceniana technologia będzie stosowana u większości pacjentów z mutacją BRAF, zwłaszcza w fazie terapii podtrzymującej.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Nie widzę takich problemów.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka otrzymują bardziej intensywne leczenie.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wyleczenie pacjenta i zmniejszenie ryzyka powikłań bezpośrednich i odległych.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Brak dostępności. Brak refundacji.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Leczenie wdrożone z opóźnieniem grozi gorszą skutecznością leczenia.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie jest to argument decydujący, ale pacjenci preferują lek podawany rzadziej i doustnie (jeśli to możliwe).

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Przeżycie całkowite. Wyleczenie bez nawrotów choroby. Wyleczenie bez powikłań odległych.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Mają one znaczenie drugorzędne.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Okres obserwacji to minimum 2 lata na czas leczenia przeciwnowotworowego w guzach mózgu. W onkologii przyjmuje się okres obserwacji 5-letni dla określenia wyleczenia z choroby nowotworowej. Ze względu na obserwację w kierunku powikłań odległych – obserwacja powinna być prowadzona do końca życia.

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Nie mam dodatkowych uwag.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie mam dodatkowych uwag.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Zapewnienie dostępności i zapewnienie refundacji. Jest to bardzo pożądana technologia.

5. Inne uwagi.

Nie mam dodatkowych uwag.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 18. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących dabrafenibu w skojarzeniu z trametinibem

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd*	A Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine for Patients With Recurrent LGG or HGG With a BRAF Aberration NCT04201457	I/II	Rekrutuje	2 lub kolejna	12.12.2019	11.01.2023	30.06.2027	75	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=2	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.06.2027
bd*	Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study NCT03975829	IV	Rekrutuje	2 lub kolejna	30.05.2019	28.12.2023	20.07.2026	250	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=3	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 20.07.2026
Nie	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors NCT02684058	II	Zakończone	2 lub kolejna	28.12.2017	23.08.2021	28.04.2023	151	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=6	31.07.2021 ¹

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd*	Dabrafenib Combined With Trametinib After Radiation Therapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed High-Grade Glioma NCT03919071	II	Rekrutuje	1	20.02.2020	30.09.2027	30.09.2027	58	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03919071?cond=Glioma&intr=Dabrafenib%2BTrametinib&rank=7	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.09.2027

* bd – brak danych

¹ Shahid S, Kushner BH, Modak S, Basu EM, Rubin EM, Gundem G, Papaemmanuil E, Roberts SS. Association of BRAF V600E mutations with vasoactive intestinal peptide syndrome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Oct;68(10):e29265. doi: 10.1002/pbc.29265. Epub 2021 Jul 31.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 12.01.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Finlee w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 113 576
#2	dabrafenib OR dabrafenib mesylate	1 834
#3	dabrafenib plus trametinib combination therapy OR in combination with trametinib	1 399
#4	„Finlee”	0
#5	paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine	3 663 427
#6	Gliomas OR glioma* OR glioma OR HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	137 987
#7	BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600	7 574
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Finlee w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 707 073
#2	dabrafenib OR dabrafenib mesylate	302
#3	dabrafenib plus trametinib combination therapy OR in combination with trametinib	248
#4	„Finlee”	0
#5	paediatric patients OR 1 year and older OR children OR Pediatric* OR Pediatrics OR pediatric medicine	275 878
#6	Gliomas OR glioma* OR glioma OR HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	2 242
#7	BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600	544
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND #7	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

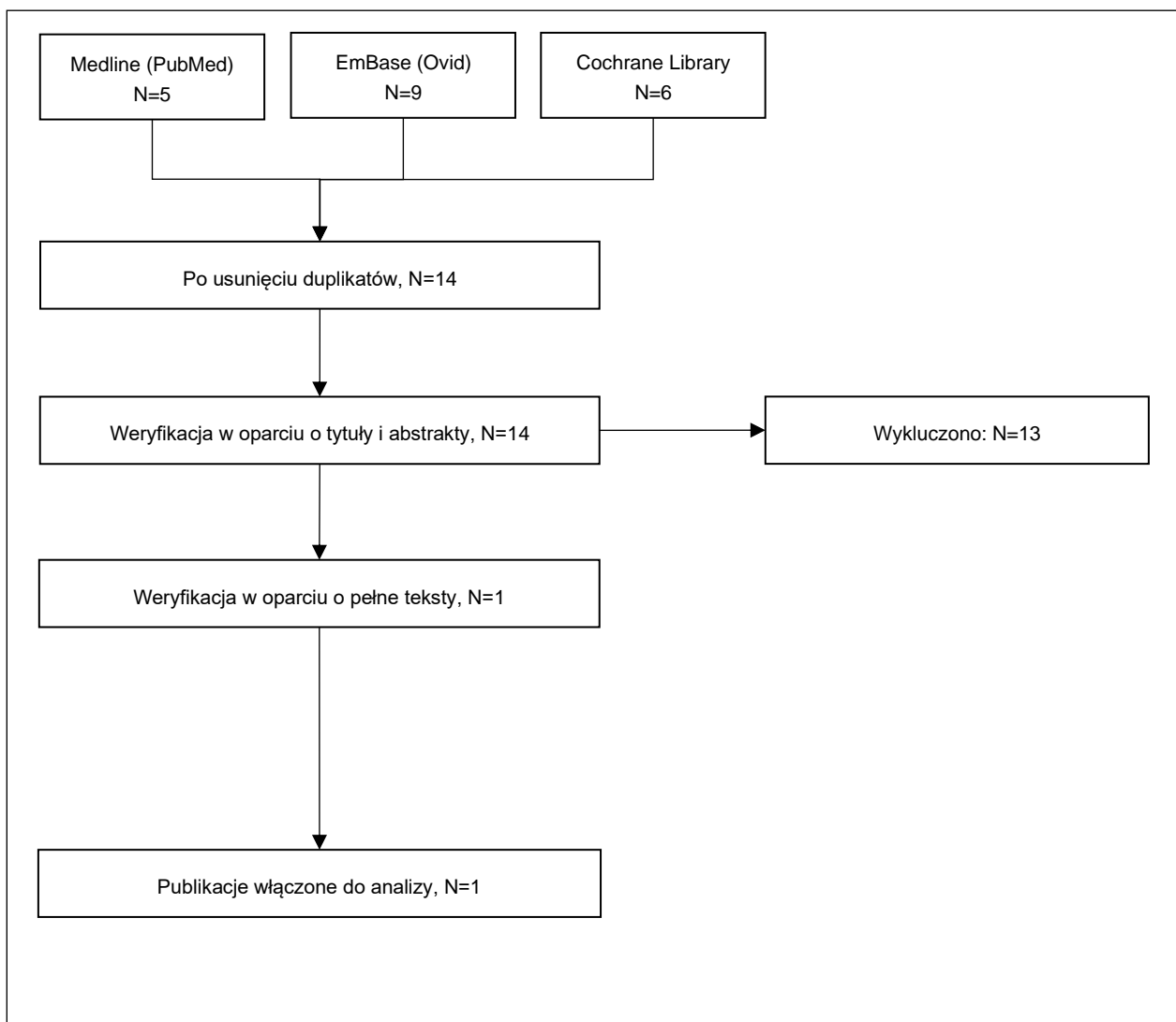
Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Finlee w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 293 837
#2	randomized controlled trial.af.	1 086 244
#3	controlled clinical trial.af.	502 564
#4	placebo.af.	534 059
#5	clinical trials.af.	529 496
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3 027 184
#7	(dabrafenib or dabrafenib mesylate).af	7 752
#8	trametinib.mp. or trametinib/	9 843
#9	„Finlee”.af	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#7 and #8	5 463
#11	(Gliomas or glioma* or glioma or HGG or high-grade glioma or Tumor* Glial Cell or Malignant Glioma or mixed glioma* or malignant gliomas).af	126 717
#12	(BRAF V600E mutation OR BRAF V600E OR BRAF V600 mutation-positive OR BRAF V600).af	11 848
#13	paediatric patients or 1 year and older or children or Pediatric* or Pediatrics or pediatric medicine	2 010 840
#14	#6 and #10 and #11 and #12 and #13	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Finlee

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

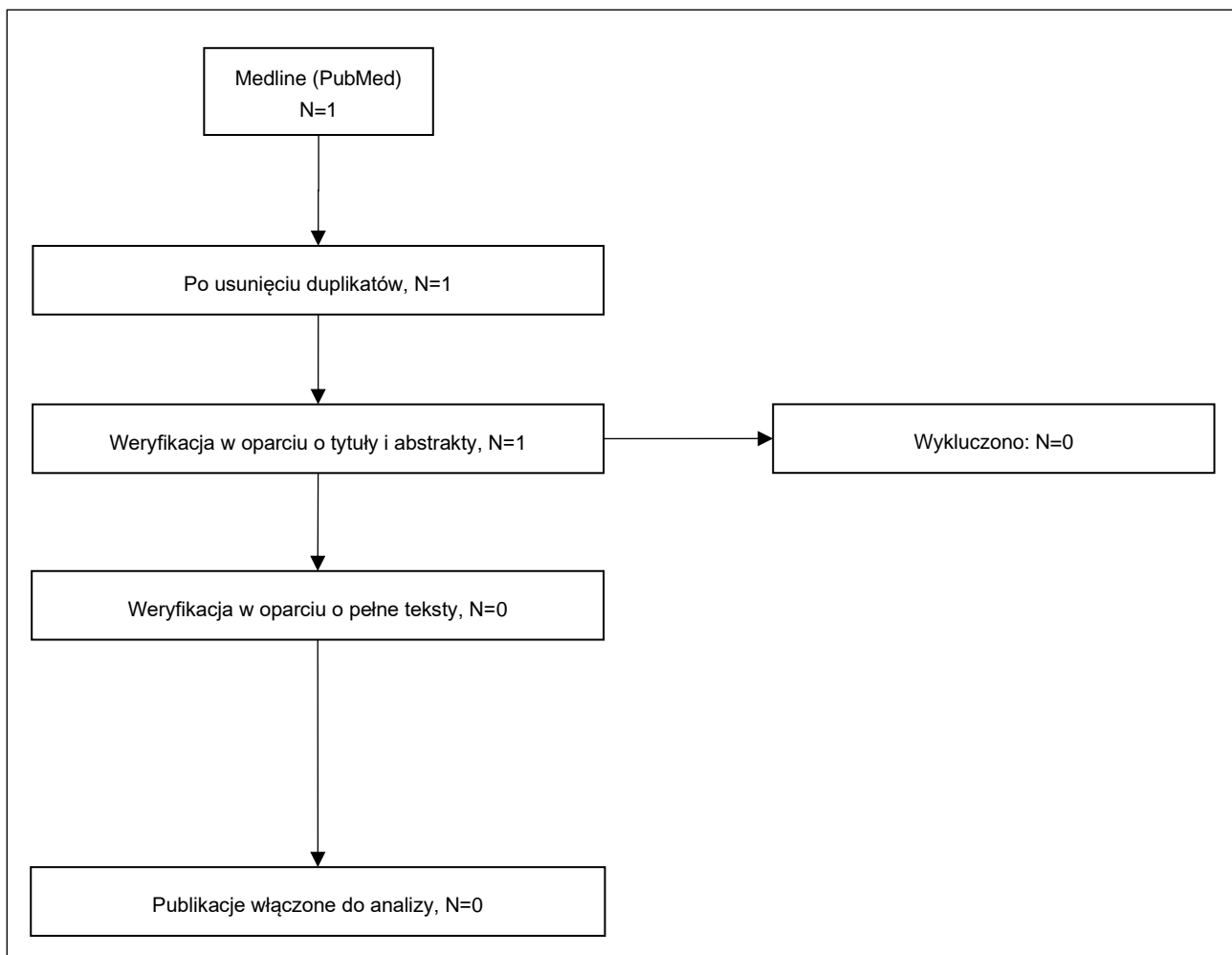
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Finlee [data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 749 888

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(Finlee) OR (dabrafenib) OR (dabrafenib mesylate)	1 839
#3	(trametinib)	2 265
#4	Gliomas OR glioma* OR glioma OR HGG OR high-grade glioma OR Tumor* Glial Cell OR Malignant Glioma OR mixed glioma* OR malignant gliomas	138 211
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Finlee

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT