



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mekinist (trametynib) w skojarzeniu z Tafenlar
(dabrafenib) we wskazaniu:**
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.36.2019

Data ukończenia: 14 maj 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, system porządkujący leki oraz inne środki i produkty wykorzystywane w medycynie (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology
CTC AE	powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DGL NFZ	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor epidermalnego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GGN	górna granica normy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
JSMO	Japan Society for Medical Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KSMO	Korea Society for Medical Oncology
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MEK	kinaza białkowa aktywowana mitogenami
MOS	Malaysia Society for Medical Oncology
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAF	kinaza serotonowo-treoninowa
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi u pacjentów z nowotworami litymi (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RSS	instrument podziału ryzyka
SEOM	Sociedad Española de Oncología
SSO	Singapore Society for Medical Oncology

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
TOS	Taiwan Society of Clinical Oncology
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Wyniki.....	17
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	17
6.2.2. Skuteczność praktyczna	20
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	21
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej.....	22
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
10. Konkurencyjność cenowa	24
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
13. Piśmiennictwo	29
14. Załączniki.....	31
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
14.2. Diagram selekcji badań	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pism zlecających:

23.04.2019, PLD.46434.1948.2019.1.AK, PLD.46434.1950.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Mekinist (tramety nib), 2 mg x 30 tabletek,
 - Tafinlar (dabrafenib), 75 mg x 120 kapsułek twardych
- Wnioskowane wskazanie:
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■■ PLN (3-miesięczna terapia tramety nibem),

■■■■■■ PLN (3-miesięczna terapia dabrafenibem)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mekinist (trametynib) 2 mg x 30 tabletek w skojarzeniu z produktem Tafinlar (dabrafenib) 75 mg x 120 kapsułek twardej we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją BRAF V600E w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Niniejsza technologia lekowa jest także oceniana przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej (wniosek dotyczy objęcia jej refundacją w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia raka niedrobnokomórkowego).

Problem zdrowotny

Rak gruczolowy (gruczolakorak) płuc najczęściej lokalizuje się w obwodowych częściach tego narządu. Charakteryzuje się tendencją do tworzenia struktur przypominających gruczolę oraz obecnością śluzu. Może on występować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet, nierzadko w wieku 30-40 lat.

W Polsce rak gruczolowy stanowi ok. 45% pierwotnych nowotworów płuca (które są najczęściej występującym nowotworem złośliwym). Mutacja BRAF V600E występuje u 1-2% pacjentów z gruczolakorakiem płuc.

Gruczolakorak płuc charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia.

Przebieg kliniczny jest odmienny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczolowego (np. lepsze rokowanie – podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie – podtypy drobnobrodawkowy i lity). U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Wśród chorych z rozsiewem (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuc, do którego przynależy rak gruczolowy, mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W opinii dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, następstwami ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zastosowanie ocenianych technologii lekowych może zapobiec przedwczesnemu zgonowi oraz poprawić jakość życia pacjenta. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli badanie Planchard 2017 (nierandomizowane, otwarte, fazy II) oceniające leczenie skojarzone dabrafenibem z trametynibem u pacjentów wcześniej nieleczonych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca [IQR: 7,8; 22,0] ogólną odpowiedź na leczenie (w ocenie badacza i niezależnego komitetu) uzyskało 23 z 36 (64%) pacjentów, w tym 2 (6%) osiągnęło całkowitą, a 21 (58%) częściową odpowiedź. Mediana trwania odpowiedzi (w ocenie badacza) wyniosła 10,4 miesiąca [95% CI: 8,3; 17,9]. 6-miesięczne trwanie odpowiedzi oszacowano na 86% [95% CI: 62-95].

Stabilizacja choroby miała miejsce u 4 (11%) lub 3 (8%) pacjentów (odpowiednio w ocenie badacza lub niezależnego komitetu). Progresja choroby wystąpiła u 5 (14%) lub 7 (19%) chorych (odpowiednio w ocenie badacza lub niezależnego komitetu).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (w ocenie badacza) wyniosła 10,9 miesiąca [95% CI: 7,0; 16,6]. 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji oszacowano na 72% [95% CI: 53; 84].

Mediana przeżycia całkowitego (w ocenie badacza) wyniosła 24,6 miesiąca [95% CI: 12,3; nie osiągnięto]. 2-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 51% [95%: 33; 67].

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Planchard 2017 zdarzenia niepożądane ogółem w 1-2. stopniu wg CTC raportowano u 10 z 36 (28%) pacjentów, w 3-4. stopniu u 24 (69%) chorych, natomiast w 5. stopniu u 1 (3%) osoby. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem (u >30% pacjentów) były: gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, suchość skóry i wymioty. Najczęstszymi zdarzeniami

niepożądanymi co najmniej 3-4. stopnia były: gorączka (11%), wzrost aminotransferazy alaninowej (11%), nadciśnienie (11%) i wymioty (8%).

W badaniu zaobserwowano 1 zgon z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zatrzymanie akcji serca), który uznano za niezwiązany z ocenianym leczeniem. Rok po przerwaniu ocenianego leczenia zmarł także 1 pacjent z powodu udaru (uznano, że zgon nie był związany z leczeniem). Pozostałych 15 zgonów związanych było z przedmiotową chorobą.

Wg ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar bardzo częstymi ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi ocenianej terapii skojarzonej były: infekcje (zapalenie części nosogardzieli), neurologiczne (ból i zawroty głowy), naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, krwotok, w tym prowadzące do zgonu), żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty), mięśniowo-szkieletowe (ból stawów, mięśni, w kończynie, skurcze mięśni), skórne (suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna), zaburzenia enzymów wątrobowych (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej), a także zmniejszony apetyt i kaszel.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jeden z ekspertów klinicznych, ankietowany przez Agencję uznał, że relacje korzyści do ryzyka ocenianej terapii skojarzonej są zadowalające (przy czym leczenie przerywa się u ok 20% chorych z powodu zdarzeń niepożądanych). Drugi z ekspertów klinicznych wskazał, że korzyści z ocenianej terapii są porównywalne do tych uzyskanych po innych terapiach ukierunkowanych molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których wykrywa się mutacje lub rearanżacje kierujące. Stosowanie ocenianej terapii związane jest z koniecznością poszerzenia diagnostyki molekularnej o badanie mutacji w genie BRAF. Ponadto nie oceniono bezpieczeństwa stosowania ocenianej terapii w dużych grupach chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Nie ma też badań porównawczych tej terapii do standardowo stosowanej chemioterapii w ocenianym wskazaniu.

Europejska Agencja ds. Leków uznała stosunek korzyści do ryzyka ocenianego leczenia skojarzonego za korzystny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Zwróciła uwagę na wysokie, klinicznie istotne, działanie przeciwnowotworowe oraz akceptowalne i łatwe do wyleczenia zdarzenia niepożądane tej terapii.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii produktem Mekinist w skojarzeniu z produktem Tafinlar wyniesie: ██████████ PLN netto (██████████ PLN brutto) według danych ze zlecenia Ministra Zdrowia, 173,12 tys. PLN brutto według obwieszczenia MZ oraz 90,14 tys. PLN brutto według komunikatu DGL NFZ.

Biorąc pod uwagę dane z aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego dotyczącego ocenianej technologii lekowej ww. koszt wyniesie: ██████████ PLN brutto przy nieuwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS oraz ██████████ PLN brutto z zaproponowanym RSS.

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

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10-80 pacjentów (według opinii eksperckich) przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto wg zlecenia MZ, 1,73-13,85 mln PLN brutto wg obwieszczenia MZ oraz 901,40 tys.-7,21 mln PLN brutto wg komunikatu DGL NFZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące ich rzeczywistych cen (w tym ich RSS), liczby pacjentów, czy czasu stosowania tejże terapii.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w Polsce nie ma dostępnej technologii alternatywnej, innej niż skojarzenie dabrafenibu z trametynbem, która byłaby ukierunkowana na mutację BRAF V600E.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 08.04.2019 r., znak PLD.46434.1948.2019.1.AK iPLD.46434.1950.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 23.04.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Mekinist (trametyrib) 2 mg x 30 tabletek w skojarzeniu z lekiem Tafinlar (dabrafenib) 75 mg x 120 kapsułek twardych we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Ponadto we wnioskach, dołączonych do ww. pism podano, że przedmiotowy pacjent ma mutację BRAF V600E.

Aktualnie w Agencji trwa ocena ww. produktów leczniczych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyribem (ICD-10: C34) [AOTMiT BIP 70/2019].

W 2018 roku w Agencji oceniano produkt leczniczy Tafinlar i Mekinist we wskazaniu: rak gruczołowy płuca, w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii za zasadne pod warunkiem stosowania tych leków w skojarzeniu ze sobą oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie [ORP 164/2018, OA 20/2018, OA 21/2018].

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Rak gruczołowy (gruczolakorak) najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc [Szczeklik 2018]. W badaniu mikroskopowym charakteryzuje się tendencją do tworzenia struktur przypominających gruczoły oraz obecnością śluzu. Może on występować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet, nierzadko w wieku 30-40 lat [KRN].

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W 2016 r. rozpoznano 34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) zdiagnozowano u 14 466 mężczyzn i 7 730 kobiet (standaryzowane współczynniki zachorowalności, odpowiednio, około 44 i 19 na 100 000 osób). Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. W 2016 roku zarejestrowano 23 830 zgonów, w tym 16 177 u mężczyzn i 7 653 u kobiet (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, około 48,5 i 17 na 100 000). Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań [PTOK 2019, KRN].

W Polsce rak gruczołowy stanowi ok. 45% pierwotnych nowotworów płuca [PTOK 2019]. BRAF V600E jest najczęstszą mutacją punktową BRAF i występuje u 1-2% pacjentów z gruczolakorakiem płuc [NCCN 2019, ESMO 2018].

Etiologia i patogenez

Czynnikami etiologicznymi w rozwoju raka płuca są: dym tytoniowy (rakotwórcze substancje czynne), zanieczyszczone powietrze, narażenie na radon w domach. Mniejsze znaczenie przypisuje się czynnikom genetycznym, promieniowaniu jonizującemu, narażeniu na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne [Szczeklik 2018].

Mutacja BRAF V600E jest typowa u aktualnych lub wcześniejszych palaczy [NCCN 2019]. Mutacje BRAF V600 wykluczają się wzajemnie z mutacjami EGFR i KRAS, rearanżacjami ALK i ROS1. Status mutacji BRAF V600 powinien być systematycznie analizowany u pacjentów z zaawansowanymi niepłaskonabłonkowymi, niedrobnokomórkowymi rakami płuc (NDRP) w celu podania inhibitorów BRAF/MEK [ESMO 2018].

Obraz kliniczny i rokowanie

Gruczolakorak płuc charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia [Modlińska 2016].

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie – podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie – podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie [PTOK 2019].

Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja miąższu płucnego, jednak tylko ok. 20% chorych kwalifikuje się do operacji. Ponadto w tej wyselekcjonowanej grupie 5 lat przeżywa jedynie ok. 40% chorych (zgony głównie z powodu innych przyczyn). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio: 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB, poddawanych najczęściej radioterapii, odsetek ten wynosi ok 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości [Szczeklik 2018].

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka płuca ustala się indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego. Podstawową metodą stosowaną we wczesnych stadiach nowotworu (stopień I i II), czasem też w stopniu IIIA jest radykalna resekcja miąższu płucnego. W niektórych przypadkach leczenie operacyjne kojarzy się z metodami zachowawczymi, takimi jak: chemioterapia, radioterapia. Radioterapia jest rutynowym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do operacyjnego leczenia z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu (stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA) lub z powodu innych przeciwwskazań. U chorych na miejscowo

zaawansowanego NDRP stosuje się także metody wewnątrzskrzelowe (np. brachyterapia, fototerapia, elektrokoagulacja, krioterapia, laseroterapia, protezy wewnątrzskrzelowe). W rozsiewie choroby u osób w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących stosuje się chemioterapię, która nieznacznie wydłuża czas przeżycia, a u części chorych zmniejsza dolegliwości. W pierwszorazowej chemioterapii stosuje się standardowo 2-lekowe schematy oparte o platynę. U chorych z obecnością konkretnych mutacji stosuje się leczenie celowane (ukierunkowane molekularnie). Nową i szybko rozwijającą się metodą leczenia chorych jest immunoterapia (przeciwciała monoklonalne) [Szczeklik 2018].

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [ChPL Mekinist, ChPL Tafinlar, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mekinist, tabletki powlekane, 2 mg x 30 szt., EAN: 5909991141851, Tafinlar kapsułki twarde, 75 mg x 120 szt., EAN: 5909991078645
Kod ATC	Mekinist – L01XE25 (leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej), Tafinlar – L01XE23 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Substancja czynna	tramety nib (Mekinist) i dabrafenib (Tafinlar)
Wnioskowane wskazanie	rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją BRAF V600E w I linii leczenia
Dawkowanie	Mekinist: 1 tabletkę raz dziennie (2 mg/dobę), Tafinlar: 2 kapsułki dwa razy dziennie (300 mg/dobę)
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Tramety nib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Tramety nib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Tramety nib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.</p> <p>Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.</p> <p>Zatem tramety nib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne zahamowanie szlaku. Skojarzenie tramety nibu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 <i>in vitro</i> i opóźnia wytworzenie oporności <i>in vivo</i> w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.</p>

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Mekinist, ChPL Tafinlar, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2014 r. dla Mekinist i 26 sierpnia 2013 r. dla Tafinlar (EMA). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 r. dla Mekinist i 8 maja 2018 r. dla Tafinlar. Dopuszczenie do obrotu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600: 27 marca 2017 r. dla Mekinist i 29 marca 2017 r. dla Tafinlar.</p>
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Produkt leczniczy Mekinist dopuszczony jest do obrotu w następujących wskazaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tramety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafen bem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii tramety nibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF; • tramety nib w skojarzeniu z dabrafenibem w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji; • tramety nib w skojarzeniu z dabrafen bem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600. <p><u>Produkt leczniczy Tafinlar dopuszczony jest do obrotu w następujących wskazaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z tramety n bem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600; • dabrafenib w skojarzeniu z tramety nibem w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji; • dabrafenib w skojarzeniu z tramety n bem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów.

Oceniane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla obu leków, odnoszącym się do niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 2 z nich.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw raka języka z przerzutem do płuca z progresją na wcześniejsze leczenie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x

Ponadto prof. Maciej Krzakowski wskazał, że „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu.” Prof. Paweł Krawczyk poinformował, że „rak płuca jest nadal najgorzej rokującym nowotworem złośliwym człowieka. W przypadku wysokiego stopnia zaawansowania rak płuca jest chorobą niemal w 100% śmiertelną.”

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
Rokowania pacjentów	
„Chorzy na niedrobnokomórkowego raka w stadium uogólnienia z mutacją w genie BRAF przeżywają około 12 miesięcy po zastosowaniu chemioterapii.”	„W chwili obecnej w Polsce rokowanie pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją V600E genu BRAF jest takie samo jak rokowanie chorych na ten typ choroby, u których stosowana jest standardowa chemioterapia. Odpowiedź na chemioterapię I linii występuje u 30-40% pacjentów, a mediana przeżycia całkowitego przy założeniu, że chory otrzyma tylko jedną linię chemioterapii wynosi około 1 roku. Rokowanie to może ulec zdecydowanej poprawie w przypadku refundacji spersonalizowanego leczenia takich chorych za pomocą inhibitorów BRAF i MEK.”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	
„Duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, osłabienie ogólne, brak łaknienia.”	„Objawy choroby i jej konsekwencje u chorych na gruczołowego raka płuca z mutacją V600E genu BRAF są takie same jak całej populacji chorych na NDRP leczonych chemioterapią. Wprowadzenie nowej technologii powinno znacząco podnieść jakość życia pacjentów i doprowadzić u części chorych do ustąpienia takich objawów jak kaszel, ból, duszność itp.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		x

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Prof. Maciej Krzakowski wskazał, że „przedmiotowe leczenie wydłuża czas przeżycia”. Prof. Paweł Krawczyk poinformował, że „nowe technologie medyczne umożliwiają wydłużenie życia niektórych takich chorych nawet do 5 lat oraz znamienne poprawę jakości życia.”

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)		Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem				x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x	x	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką				x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności				x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x		x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x			

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo I linii leczenia tramety nibem w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600E dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29 kwietnia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600E, wcześniej nieleczeni w tym kierunku	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	I linia leczenia tramety nibem w skojarzeniu z dabrafenibem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • opisy i serie przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące ty ko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego ani randomizowanego badania klinicznego. Natomiast odnaleziono 1 publikację Planchard 2017, spełniającą powyższe kryteria selekcji. Warto zauważyć, że niniejsza publikacja obejmowała jedną (kohorta C) z trzech kohort ocenianych w badaniu¹.

¹ Badanie obejmowało 3 kohorty (A: monoterapia dabrafenibem u pacjentów z/ bez wcześniejszego leczenia systemowego, B: terapia skojarzona dabrafenibem z tramety nibem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali 1-3 linie systemowego leczenia z powodu zaawansowanej/przerzutowej choroby, C: terapia skojarzona dabrafenibem z tramety nibem u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali systemowego leczenia w kierunku przerzutów choroby).

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p>Planchard 2017 (NCT01336634)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis / GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (8 krajów Ameryki Północnej, Europy i Azji), wielośrodowe (19), wielokohortowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy II.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 15,9 miesięcy (IQR: 7,8: 22,0), dane ucięto: 28.04.2017 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- dabrafenib podawany doustnie 150 mg 2 razy dziennie z tramety nibem podawanym doustnie 2 mg 1 raz dziennie do progresji choroby, nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody lub śmierci (w zależności od tego, które wcześniej wystąpiło). Pomimo wystąpienia progresji pozwalano na dalsze leczenie pacjentom z potwierdzoną odpowiedzi ą wg RECIST (w wersji 1.1.) lub stabilną chorobą trwając ą 12 tygodni lub dłużej podczas leczenia w badaniu oraz gdy pacjent uzyskiwał w opinii badacza kliniczną korzyść z terapii.</p> <p>Pozwalano na modyfikację dawek, aby poradzić sobie z niepożadanymi zdarzeniami stopnia 2. lub wyższego. Kiedy wymagano dopasowania dawki, obie dawki leków były jednocześnie redukowane, z wyjątkiem przypadku wystąpienia gorączki lub zapalenia błony naczyniowej oka, w którym zredukowano tylko dawkę dabrafenibu lub w sytuacji wystąpienia zamknięcia żyły siatkówki, odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki, zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory, zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, w której zredukowano tylko dawkę tramety nibu. Dabrafenib zmniejszano do 100 mg w 1. redukcji, 75 mg w 2. redukcji i 50 mg w 3. redukcji, bez dawek mniejszych niż 50 mg. Tramety nib zmniejszano do 1,5 mg w 1. redukcji, 1 mg w 2. redukcji, bez dawek mniejszych niż 1 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci (≥18 lat) z przerzutowym NDRP bez wcześniejszego leczenia systemowego w kierunku przerzutów choroby, - obecność mutacji BRAF V600E (wg lokalnych metod oraz centralne potwierdzenie w Oncomine Dx Target Test), - choroba mierzalna wg kryteriów RECIST w wersji 1.1., - stan sprawności wg ECOG 2 lub mniej, - spodziewana długość życia co najmniej 3 miesiące, - właściwe parametry laboratoryjne: hematologiczne (absolutna liczba neutrofilii ≥1,5x10⁹/L, hemoglobina ≥90 g/L, liczba płytek krwi ≥100x10⁹/L, czas protrombinowy/międzynarodowy wskaźnik znormalizowany i częściowy czas trombotoplastyny ≤1,5 x górna granica normy (GGN)), wątrobowe (całkowita bilirubina ≤1,5 x GGN, aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa ≤2,5 x GGN), nerkowe (co najmniej 1 z następujących: stężenie kreatyniny ≤1,5 mg/dL lub klirens kreatyniny ≥50 mL/min) i sercowe (frakcja wyrzutowa lewej komory przynajmniej dolnej granicy normy za pomocą echokardiografii), - pacjenci z pozytywnym wynikiem w kierunku mutacji EGFR i ALK nie byli wyłączani z badania, założono że mogli oni otrzymywać wcześniej inhibitory EGFR lub ALK jako terapię adjuwantową. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do mózgu, chyba że były bezobjawowe, nieleczone i <1 cm lub były wcześniej leczone, ale były stabilne klinicznie i radiologicznie przez 3 tygodnie po miejscowej terapii (która mogła obejmować operację lub radioterapię), - ciąża, potwierdzone zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub historia choroby bądź objawy ryzyka sercowo-naczyniowego, - śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, historia lub obecne dowody na zamknięcie żyły siatkówki. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36, w tym 34 włączono do kohorty C, a 2 w wyniku zmiany protokołu badania pochodziło z kohorty B (nie otrzymali oni wcześniej leczenia systemowego z powodu przerzutów).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita odpowiedź oceniana przez badacza (odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowit ą lub częściow ą odpowiedź według kryteriów RECIST w wersji 1.1.) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź oceniana przez niezależny komitet, - przeżycie wolne od progresji (okres między podaniem pierwszej dawki leku i najwcześniejszą dat ą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), - trwanie odpowiedzi oceniane przez badacza i niezależny komitet (czas od pierwszego udokumentowanego dowodu na całkowit ą lub częściow ą odpowiedź do czasu pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), - całkowite przeżycie (czas od podania pierwszej dawki ocenianego leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), - bezpieczeństwo wg CTC AE wersja 4.0.

IQR – rozstęp ćwiartkowy (międykwartylowy), RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CTC – Common Terminology Criteria for Adverse Events,

W badaniu Planchard 2017 89% pacjentów miało raka gruczołowego płuc, 3% – raka gruczołakowatego (głównie gruczołowego), 3% – raka gruczołakowatego (głównie płaskonabłonkowego), 3% – wielkokomórkowego

i 3% – niespecyficznego niedrobnokomórkowego. Żaden pacjent nie miał pozytywnego wyniku w kierunku mutacji EGFR lub ALK.

W momencie ucięcia danych (tj. 28.04.2017 r.) 11 z 36 (31%) pacjentów pozostawało na leczeniu, a 25 (69%) przerwało leczenie, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych (8, 22%), progresji choroby (14, 39%), decyzji badacza (*investigator discretion*) (2, 6%) i własnej decyzji (1, 3%). W momencie cenzorowania danych 19 (53%) pacjentów żyło, a 17 (47%) zmarło.

Ocena jakości i ograniczenia badania włączonego do przeglądu:

Zgodnie z wytycznymi Agencji badanie Planchard 2017, jako badanie jednoramienne, oceniono w skali NICE.

Badanie to uzyskało 7/8 punktów w niniejszej skali, z powodu nie przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów.

Warto zauważyć, że niniejsze badanie jest badaniem eksperymentalnym, jednoramiennym (IID – poziom wiarygodności wg wytycznych Agencji), obejmującym niewielką populację pacjentów, którego ostateczne wyniki planowane są do uzyskania 01.12.2020 r.

6.2. Wyniki

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Pierwotną analizę wyników, w tym bezpieczeństwa wykonano zgodnie z intencją leczenia (w populacji zdefiniowanej w protokole – pacjenci wcześniej nieleczeni).

Skuteczność

Tabela 9. Punkty końcowe dychotomiczne wg publikacji Planchard 2017

Punkt końcowy według kryteriów RECIST – n (%) [95% CI]	Ocena badacza (n=36)	Ocena niezależnego komitetu (n=36)
Odpowiedź ogólna (całkowita lub częściowa)	23 (64) [46; 79]	23 (64) [46; 79]
Kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub stabilizacja choroby)	27 (75) [58; 88]	26 (72) [55; 86]
Całkowita odpowiedź	2 (6) [bd]	2 (6) [bd]
Częściowa odpowiedź	21 (58) [bd]	21 (58) [bd]
Stabilizacja choroby	4 (11) [bd]	3 (8) [bd]
Progresja choroby	5 (14) [bd]	7 (19) [bd]
Nie oceniono*	4 (11) [bd]	3 (8) [bd]

*pacjenci nie mieli skanu tomografii komputerowej *post-baseline* lub przegrali leczenie po mniej niż 12 tygodniach bez udokumentowanej progresji.

W publikacji Planchard 2017 w medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca [IQR: 7,8; 22,0] ogólną odpowiedź na leczenie, potwierdzoną przez badacza, jak i niezależny komitet, uzyskało 23 pacjentów (64%), w tym 2 (6%) osiągnęło całkowitą, a 21 (58%) częściową odpowiedź. Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową (zakładającą, że ogólna odpowiedź dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w niniejszej populacji była mniejsza lub równa 30%).

Stabilizacja choroby miała miejsce u 4 pacjentów (11%) w ocenie badacza lub 3 pacjentów (8%) w ocenie niezależnego komitetu. Progresja choroby wystąpiła u 5 chorych (14%) w ocenie badacza lub 7 osób (19%) według niezależnego komitetu. Pozostałych pacjentów (to jest 4 lub 3 odpowiednio w ocenie badacza lub niezależnego komitetu) nie oceniono zgodnie z kryteriami RECIST.

Tabela 10. Punkty końcowe ciągłe wg publikacji Planchard 2017

Punkt końcowy – mediana [95% CI] w miesiącach	Ocena badacza (n=36)	Ocena niezależnego komitetu (n=36) – analiza wrażliwości
Trwanie odpowiedzi	10,4 [8,3; 17,9]	15,2 [7,8; 23,5]
Przeżycie wolne od progresji	10,9 [7,0; 16,6]	14,6 [7,0; 22,1]
Przeżycie całkowite	24,6 [12,3; nie osiągnięto]	-

W ocenie badacza mediana trwania odpowiedzi wyniosła 10,4 miesiąca [95% CI: 8,3; 17,9]; u 16 z 23 (70%) odpowiadających pacjentów wystąpiła progresja lub zgon. Według krzywej Kaplan-Meier 6-miesięczne trwanie odpowiedzi wyniosło 86% [95% CI: 62-95].

W czasie analizy 24 z 36 (67%) pacjentów miało progresję lub zgon, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca [95% CI: 7,0; 16,6], a 6-miesięczne PFS wyniosło 72% [95% CI: 53; 84].

W publikacji Planchard 2017 poinformowano, że różnice w medianie trwania odpowiedzi i medianie przeżycia wolnego od progresji pomiędzy oceną badacza a oceną niezależnego komitetu (patrz wyniki podane w tabeli powyżej) były głównie spowodowane cenzorowaniem obserwacji przez komitet (5 pacjentów, których badacz ocenił jako mających chorobę progresywną miało wartości dla PFS lub trwania odpowiedzi zbliżone do median). Niezależny komitet nie ocenił ostatnich skanów dla tych pacjentów jako progresywnej choroby i pacjenci ci nie mieli żadnej dalszej oceny guza; nie byli oni wliczani jako mający progresywną chorobę przez komitet, a ich PFS i trwanie odpowiedzi było cenzorowane kiedy rozpoczęto im podawanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej (terapię te były otrzymywane po tym jak badacz zanotował progresję choroby).

W momencie ucięcia danych 17 pacjentów (47%) zmarło, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca [95% CI: 12,3; nie osiągnięto]. 2-letnie przeżycie całkowite wyniosło 51% [95% CI: 33; 67].

25 pacjentów przerwało oceniane leczenie: 9 (36%) przeszło na otrzymywanie co najmniej 1 kolejnej terapii, 1 (4%) utracono z obserwacji przed informacją o zapisie kolejnej terapii, 2 (8%) wycofało zgody, co uniemożliwiło gromadzenie dalszych danych, 3 (12%) pozostało w okresie obserwacji z kolejną terapią kontynuowaną po dacie ucięcia, 10 (40%) zmarło bez otrzymania jakiegokolwiek, kolejnej terapii.

Mediana czasu od przerwania ocenianego leczenia do rozpoczęcia kolejnej terapii wyniosła 43 dni [IQR: 13,5; 113,0].

Mediana trwania leczenia dabrafenibem wyniosła 9,0 miesięcy [IQR: 3,1; 20,5], a trametyinibem – 9,5 miesiąca [IQR: 3,2; 19,3]. Redukcje dawki dabrafenibu miały miejsce u 17 pacjentów (47%); 11 z nich (65%) wymagało jednej redukcji dawki, 3 (18%) – dwóch redukcji, a kolejnych 3 (18%) – trzech lub więcej redukcji dawki. Redukcje dawki trametynibu wystąpiły u 10 z 36 pacjentów (28%), w tym jedna redukcja miała miejsce u 4 z nich (40%), a dwie – u 6 z nich (60%).

Bezpieczeństwo

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane wg CTC-AE publikacji Planchard 2017

Zdarzenia niepożądane – n (%) [N=36]	Stopień 1-2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
ogólnie	10 (28)	23 (64)	2 (6)	1 (3)
gorączka	19 (53)	4 (11)	0	0
nudności	20 (56)	0	0	0
biegunka	12 (33)	1 (3)	0	0
zmęczenie	13 (36)	0	0	0
obrzęk obwodowy	13 (36)	0	0	0
wymioty	9 (25)	3 (8)	0	0
suchość skóry	12 (33)	0	0	0
zmniejszenie apetytu	12 (33)	0	0	0
dreszcze	9 (25)	0	0	0
ból głowy	9 (25)	0	0	0
wysypka	7 (19)	1 (3)	0	0
zawroty głowy	8 (22)	0	0	0
kaszel	8 (22)	0	0	0
wzrost aminotransferazy alaninowej	2 (6)	4 (11)	0	0
duszność	4 (11)	2 (6)	0	0
niedociśnienie	4 (11)	2 (6)	0	0
ból pleców	6 (17)	0	0	0
zmniejszenie masy ciała	6 (17)	0	0	0

ból brzucha	4 (11)	1 (3)	0	0
anemia	4 (11)	1 (3)	0	0
ból stawów	4 (11)	1 (3)	0	0
zaparcia	5 (14)	0	0	0
bezsenna	5 (14)	0	0	0
ból mięśni	5 (14)	0	0	0
nadciśnienie	0	4 (11)	0	0
hiponatremia	2 (6)	2 (6)	0	0
wzrost aminotransferazy asparaginianowej	3 (8)	1 (3)	0	0
astenia	3 (8)	1 (3)	0	0
świąd	3 (8)	1 (3)	0	0
ból kończyn	3 (8)	1 (3)	0	0
rumień	4 (11)	0	0	0
dysfonia	3 (8)	0	0	0
złe samopoczucie	4 (11)	0	0	0
ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	4 (11)	0	0	0
infekcje układu moczowego	4 (11)	0	0	0
odwodnienie	2 (6)	1 (3)	0	0
zmniejszenie frakcji wyrzutowej	1 (3)	2 (6)	0	0
zatorowość płucna	1 (3)	2 (6)	0	0
wzrost masy ciała	2 (6)	1 (3)	0	0
hiperglikemia	1 (3)	1 (3)	0	0
hipofosfatemia	1 (3)	1 (3)	0	0
zmniejszenie liczby limfocytów	0	2 (6)	0	0
wzrost fosfokinazy kreatynowej we krwi	0	1 (3)	0	0
zmniejszenie fosforu we krwi	0	1 (3)	0	0
krwotok żołądka	0	1 (3)	0	0
żołądkowo-jelitowe	0	1 (3)	0	0
neutropenia	0	1 (3)	0	0
pancytopenia	0	1 (3)	0	0
obwodowa neuropatia czuciowa	0	1 (3)	0	0
wysypka plamisto-grudkowa	0	1 (3)	0	0
zakrzepica tętnicy nerkowej	0	1 (3)	0	0
zakrzepica śledziony	0	1 (3)	0	0
pozycyjne zawroty głowy	0	1 (3)	0	0
zmniejszenie liczby białych krwinek krwi	0	1 (3)	0	0
limfopenia	0	0	1 (3)	0
wielokrotne obrażenia	0	0	1 (3)	0
zatrzymanie akcji serca	0	0	0	1 (3)
zatrzymanie oddechu	0	0	0	1 (3)

Wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w jakimkolwiek stopniu, najczęstszymi były (u >30% pacjentów): gorączka, nudności, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, suchość skóry i wymioty. 25 pacjentów (69%) miało zdarzenie niepożądane co najmniej 3-4. stopnia, najczęstszymi z nich były: gorączka (11%), wzrost aminotransferazy alaninowej (11%), nadciśnienie (11%) i wymioty (8%).

Ponadto w publikacji Planchard 2017 podano, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u więcej niż 2 pacjentów, w tym wzrost aminotransferazy alaninowej (14%), gorączka (11%), wzrost aminotransferazy asparaginianowej (8%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (8%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego przerwania leczenia wystąpiły u 8 pacjentów (22%), do przerwania dawki lub jej opóźnienia u 27 (75%), a do redukcji dawki u 14 (39%). Jeden pacjent zmarł z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (zatrzymanie akcji serca), który badacz uznał za niezwiązany z ocenianym leczeniem; przed śmiercią nie obserwowano radiologicznej progresji choroby. Jeden pacjent zmarł z powodu udaru rok po przerwaniu ocenianego leczenia (uznano, że zgon nie był związany z leczeniem). Pozostałych 15 zgonów związanych było z przedmiotową chorobą.

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 12. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
„Możliwość uzyskania odpowiedzi u około połowy chorych, 2-krotne wydłużenie czasu przeżycia, złagodzenie dolegliwości i objawów” (wg publikacji Planchard 2017).	Porównując dane z badań klinicznych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji inhibitorów BRAF i MEK w I i II linii leczenia „z danymi z innych badań klinicznych dotyczących skuteczności chemioterapii I i II linii oraz skuteczności innych inhibitorów kinaz, np. inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, należy stwierdzić, że inhibitory BRAF i MEK u chorych z mutacją w genie BRAF V600E wykazują wyższą skuteczności od chemioterapii i porównywalną skuteczność do inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. Toksyczność terapii dabrafen bem i trametynibem jest inna niż toksyczność związana ze stosowaniem chemioterapii lub IKT EGFR.”

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Mekinist i ChPL Tafinlar do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (w badaniach MEK115306², MEK116513², BRF113928 i BRF115531 obejmujących 1076 pacjentów) należą: zapalenie części nosogardzieli, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok (różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon), kaszel, ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie (rumień, rumień uogólniony), ból: stawów, mięśni, w kończynie, skurcze mięśni (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa), uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

W dniu 09.05.2019 r. przejrano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar.

W wyniku powyższego przeszukania nie odnaleziono dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych, które nie byłyby już uwzględnione w ChPL dla tych leków.

² Badania obejmowały pacjentów z czerniakiem skóry.

8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej

Dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako lek ukierunkowany na mutację BRAF V600E.

9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkty lecznicze Mekinist i Tafinlar zostały zarejestrowane m.in. w skojarzeniu ze sobą w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600.

EMA w swoich raportach oceniających wskazała, że skojarzenie dabrafenibu z tramety nibem wykazało wysokie działanie przeciwnowotworowe, które jest klinicznie istotne. Bezpieczeństwo i tolerancję niniejszego skojarzenia uznano za akceptowalne i łatwe w postępowaniu. Stosunek korzyści do ryzyka ocenianego leczenia skojarzonego uznano za korzystny u pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600 [AR EMA Mekinist, Tafinlar 2017].

Tabela 13. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
„Zadowolająca (konieczność przerwania leczenia z powodu wystąpienia niepożądanych działań – około 20% chorych).”	„Mutacja V600E w genie BRAF występuje u około 1% chorych na NDRP, przede wszystkim u chorych na raka gruczołowego i u osób niepalących (1-2% chorych na raka gruczołowego). Dlatego terapia dabrafenibem i tramety nibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów. Jest to terapia ściśle spersonalizowana – tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Terapia taka jest rutynowo stosowana u chorych na czerniaka z mutacjami w genie BRAF. Korzyści z terapii są porównywalne do korzyści ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP, u których wykrywa się mutacje lub rearanżacje kierujące (ki kukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię). Ryzyko z wprowadzenia nowej technologii wiąże się z koniecznością poszerzenia diagnostyki molekularnej o badanie mutacji w genie BRAF. Ponieważ jest to bardzo rzadka mutacja, to trzeba wykonać 100 oznaczeń mutacji, żeby wykryć tę nieprawidłowość genetyczną u 1 pacjenta. Jest to kosztowny sposób diagnostyki. Dlatego badania molekularne mogą nie być zlecane przez lekarzy prowadzących terapię chorych na NDRP, zwłaszcza, że unikalny materiał pobrany podczas biopsji guza płuca może ulec zużyciu po przeprowadzeniu diagnostyki patomorfologicznej oraz molekularnej nieprawidłowości w genach EGFR, ALK i ROS1. Ponadto działania niepożądane terapii dabrafenibem i tramety nibem u chorych na NDRP nie zostały zbadane w dużych grupach pacjentów. Z uwagi na rzadkie występowanie mutacji w genie BRAF, leki te zarejestrowano w Unii Europejskiej na podstawie badania klinicznego II fazy, do którego zrekrutowano mniej niż 100 pacjentów z 30 ośrodków na świecie. Ponadto w badaniu tym nie porównywano skuteczności terapii dabrafenibem i tramety nibem do standardowo stosowanej chemioterapii, a jedynie w przypadku chorych leczonych w 2. i kolejnych liniach do skuteczności monoterapii dabrafenibem. Wnioskowanie o niższej skuteczności chemioterapii opiera się na doświadczeniach z rutynowym stosowaniem tej metody leczenia i wynikach innych badań klinicznych (np. w badaniu BRF113928 odpowiedź na leczenie dabrafenibem i tramety nibem w 2. i kolejnych liniach leczenia u chorych z mutacją w genie BRAF wynosiła ponad 60%, a mediana czasu wolnego od progresji ponad 10 miesięcy, w innych badaniach klinicznych wykazano, że na chemioterapię 2. linii odpowiada zaledwie 10% chorych, a mediana PFS nie przekracza 3 miesięcy).”

10. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Oprócz danych z przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia (MZ), podano także dane dla produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar, które są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10: C43), to jest z aktualnego obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r. oraz najnowszego komunikatu DGL NFZ za okres I.2019 r. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL NFZ mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), jeżeli taki istnieje dla refundowanych produktów leczniczych. Mimo to, należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad wprowadzeniem do refundacji produktów leczniczych Mekinist i Tafinlar w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10: C34)” (numer w BIP Agencji 70/2019, numer sprawy OT.4331.13.2019), w związku z czym w poniższej tabeli uwzględniono także ceny i koszty wyliczone na podstawie materiałów otrzymanych od wnioskodawcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

W poniższych wyliczeniach uwzględniono dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ oraz założono, że miesiąc ma 30 dni.

Tabela 14. Ceny i koszty produktu leczniczego Mekinist (tramety nib) i Tafinlar (dabrafenib)

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]		Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]		
	Mekinist	Tafinlar	Mekinist	Tafinlar	łącznie
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ (netto ^A / brutto ^B)	████████	████████	████████	████████	████████
według obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r. (netto ^A / brutto ^B)	23 100,00 / 26 195,40	27 787,18 / 31 510,66	69 300,00 / 78 586,20	83 361,53 / 94 531,98	152 661,53 / 173 118,18
według komunikatu DGL NFZ za okres I.2019 r. (netto ^A / brutto ^B)	4 619,84 / 5 238,90	21 876,28 / 24 807,70	13 859,52 / 15 716,70	65 628,84 / 74 423,10	79 488,36 / 90 139,80
według aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego (netto ^A / brutto ^B) (OT.4331.13.2019)	bez RSS	████████	████████	████████	████████
	z RSS	████████	████████	████████	████████

*założono, że jest to cena zbytu netto. ^A cena zbytu netto. ^B cena hurtowa brutto, z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii produktem Mekinist w skojarzeniu z produktem Tafinlar wyniesie: ██████████ PLN netto (co przy założeniu, że podana cena w zleceniu MZ odpowiada cenie zbytu netto daje ██████████ PLN brutto).

Powyższy koszt jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (173 118,18 PLN brutto) oraz wyższy niż ten wyliczony na podstawie komunikatu DGL NFZ (90 139,80 PLN brutto).

Obliczenia 3-miesięcznych kosztów leczenia skojarzonego ww. substancjami czynnymi, w oparciu o ceny zaczerpnięte z aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego dla przedmiotowej technologii lekowej, są wyższe w przypadku nieuwzględnienia RSS (██████████ PLN brutto) oraz niższe w przypadku uwzględnienia RSS (██████████ PLN brutto) w porównaniu do kosztów, wyliczonych na podstawie zlecenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej, rozumianej jako lek ukierunkowany na mutację BRAF V600E, dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczebność populacji docelowej (tj. liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby przedmiotową terapię skojarzoną przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- około 80 chorych rocznie (prof. Maciej Krzakowski),
- 10-15 chorych rocznie³ (prof. Paweł Krawczyk).

Poniższe wyliczenia przedstawiono na minimalną i maksymalną liczbę pacjentów, określoną przez ekspertów klinicznych.

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianych

Koszty produktów Mekinist (tramety nib) i Tafinlar (dabrafenib) [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (brutto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu DGL NFZ (brutto)
na 10 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████	1 731 181,80	901 398,00
na 80 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████	13 849 454,40	7 211 184,00
na 10 pacjentów za roczną terapię	██████████	6 924 727,20	3 605 592,00
na 80 pacjentów za roczną terapię	██████████	55 397 817,60	28 844 736,00

Na podstawie przyjętych założeń, opisanych w rozdziale 10 niniejszego opracowania, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10-80 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto wg zlecenia MZ, 1,73-13,85 mln PLN brutto wg obwieszczenia MZ oraz 901,40 tys.-7,21 mln PLN brutto wg komunikatu DGL.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące ich rzeczywistych cen (w tym ich RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

³ „W Polsce raka gruczołowego diagnozuje się u około 7 000 – 8 000 chorych rocznie. U 15% możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego, u kolejnych 15% leczenie za pomocą chemioradioterapii, a u 60% istnieje konieczność leczenia systemowego (około 10% chorych nie może być leczona aktywnie z uwagi na stan sprawności). Wśród 4 500 chorych leczonych systemowo około 700 chorych otrzymuje leczenie ukierunkowane molekularnie (IKT EGFR, ALK, ROS1). Około 3 800 chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego gruczołowego raka płuca może kwalifikować się do chemioterapii I linii lub do terapii pembrolizumabem. Wśród tych 3 800 chorych jedynie 1% będzie posiadać mutacje w genie BRAF. Jak z tego wynika około 38 chorych rocznie mogłoby otrzymać terapię dabrafenibem i tramety nibem. Pamiętać jednak należy, że nie u wszystkich zostanie przeprowadzona diagnostyka mutacji w genie BRAF (brak dostępności do diagnostyki). Oznacza to, że realna liczba chorych, którzy będą mogli skorzystać z ocenianej technologii wynosi od 10-15 chorych rocznie.”

12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w I linii leczenia pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600E, w dniu 07.05.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 16. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem płuca z mutacją BRAF V600E

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTOK 2019 (Polska)	<p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Nie odniesiono się do I linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF. Podano jedynie, że skuteczność dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) oceniono w badaniu II fazy u chorych na NDRP z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego.</p> <p>Dodatkowo poinformowano, że chorzy na NDRP w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w I linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapię może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A). U chorych na NDRP w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p>
ESMO 2018 (Europa), CSCO-ESMO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2019 (Europa i Azja)	<p>Pacjenci w stadium IV z NDRP z mutacją BRAF V600 powinni otrzymać w I lub II linii leczenia inhibitor BRAF/MEK: dabrafen b w skojarzeniu z trametynibem (III A, MCBS 2). Jeżeli pacjenci otrzymali inhibitor BRAF/MEK w I linii leczenia, można im zaoferować chemioterapię opartą na platynie (IV, A).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja).</i></p>
SEOM 2019 (Hiszpania)	<p>U pacjentów z NDRP z mutacją B-RAF V600 zaleca się do stosowania: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (II, A).</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America grading system.</i></p>
NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)	<p>Pacjenci z NDRP z mutacją BRAF V600E zidentyfikowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed I linią leczenia systemowego: dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem lub opcje stosowane we wstępnej terapii systemowej gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego (np. karboplatyna/paklitaksel) (rekomendacja 2A), - podczas I linii leczenia systemowego: zakończenie planowanej terapii systemowej, w tym podtrzymującej lub jej przerwanie, następnie zastosowanie: dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (rekomendacja 2A) (w przypadku nietolerancji tego leczenia opcjami terapeutycznymi są: monoterapia wemurafenibem lub dabrafenibem). <p><i>Stopień rekomendacji 2A: na podstawie dowodów naukowych z niskiego poziomu wiarygodności z jednorodnym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, w których w I linii leczenia zalecano zastosowanie skojarzenia dabrafenibu z trametynibem. W polskich wytycznych nie odniesiono się do I linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF V600.

Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (Warszawa)	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Samodzielnym Publicznym Specjalistycznym Szpitalu Klinicznym numer 4 (Lublin)
obecnie stosowane w Polsce	„Chemioterapia (schematy 2-lekowe z udziałem pochodnej platyny i innego leku cytotoksycznego).”	„U chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego gruczołowego raka płuca z mutacją V600E genu BRAF w I linii leczenia stosowana jest obecnie w Polsce dwulekowa chemioterapia oparta o związki platyny (najczęstszym schematem chemioterapii

		jest cisplatyna w połączeniu pemetrekselem). Ponieważ w Polsce nie ma wskazań do wykonania diagnostyki genu BRAF (brak refundacji inhibitorów BRAF i MEK), chorzy na zaawansowanego gruczołowego raka płuca z ekspresją cząsteczki PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych i z nieznanym statusem genu BRAF, mogą w I linii leczenia otrzymać immunoterapię pembrolizumabem.”
najtańsza	„Chemioterapia (schemat 2-lekowy z cisplatyną i pemetrekselem).”	„Najtańszą technologią medyczną stosowaną w I linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego gruczołowego raka płuca jest chemioterapia oparta na związkach platyny. Nieznacznie tańsze są schematy łączące związki platyny z gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub paklitakselem w porównaniu do schematu łączącego cisplatynę i pemetrekselem.”
najsukuteczniejsza	„Dabrafenib w skojarzeniu trametytibem (<i>Planchard i wsp. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1307-1316</i>) pozwala – u chorych na uogólnionego gruczolakoraka płuca z mutacją w genie BRAF – uzyskać odpowiedzi około 65% z medianą czasu trwania wynoszącą około 10 miesięcy i medianą czasu przeżycia całkowitego wynoszącą około 24 miesięcy (przeżycie 2-letnie – około 50%). Wymienione wyniki są lepsze w porównaniu do uzyskiwanych po zastosowaniu chemioterapii (porównanie pośrednie; brak badań III fazy jest związany z rzadkością występowania mutacji w genie BRAF u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca).”	„Wśród obecnie stosowanych w Polsce technologii u chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego gruczołowego raka płuca bez wykrytych nieprawidłowości genetycznych (mutacje genu EGFR, rearanżacje genu ALK lub ROS1) za najbardziej efektywne uznawane jest stosowanie w I linii leczenia chemioterapii za pomocą cisplatyny i pemetrekselemu, a w II linii leczenia – za pomocą monoterapii docetakselem lub docetakselem w połączeniu z nintedanibem. W przypadku obecności ekspresji PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych chory na zaawansowanego raka gruczołowego może otrzymać immunoterapię za pomocą pembrolizumabu, a w przypadku progresji po immunoterapii, chemioterapię za pomocą cisplatyny i pemetrekselemu oraz w kolejnej linii za pomocą docetakselemu. Możliwość stosowania wymienionych terapii dotyczy tyko chorych w dobrym stanie sprawności i spełniających kryteria włączenia do leczenia. Należy jednak zauważyć, że immunoterapia u chorych z mutacjami kierującymi jest prawdopodobniej mniej skuteczna niż chemioterapia (wykazano to na przykładzie chorych z mutacjami w genie EGFR). Mutacja V600E w genie BRAF u chorych na raka gruczołowego płuca nie jest w Polsce badana z uwagi na brak refundacji inhibitorów BRAF i MEK w tym wskazaniu. Dlatego nie można stwierdzić jaka technologia medyczna byłaby w Polsce najskuteczniejsza u chorych na gruczołowego raka płuca z mutacją w genie BRAF (nie znany jest status genu BRAF u leczonych przez nas pacjentów).”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Wytyczne – opublikowane w 2019 roku (Onkol Prakt Klin 2019) wskazują na największą wartość skojarzenia dabrafenibu z trametytibem u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium uogólnienia z mutacją w genie BRAF.”	„Amerykańskie (NCCN) i europejskie (ESMO) wytyczne rekomendują stosowanie dabrafenibu i trametytibu u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją w genie BRAF V600E zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Rekomendacje te opierają się na wynikach badania klinicznego II fazy BR113928. (...)”

Według dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce w ocenianej populacji chorych aktualnie stosuje się chemioterapię dwulekową opartą o platynę. Jeden z ekspertów poinformował także, że u chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca z ekspresją cząsteczki PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych i z nieznanym statusem genu BRAF (ponieważ w Polsce nie ma wskazań do wykonywania diagnostyki w kierunku wykrycia tej mutacji) można zastosować pembrolizumab. Za najtańszą technologię obaj eksperci uznali chemioterapię opartą o platynę (np. cisplatyna z pemetrekselem lub z gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub paklitakselem). Według jednego eksperta klinicznego najskuteczniejszym leczeniem w ocenianym wskazaniu jest skojarzenie dabrafenibu z trametytibem, natomiast według drugiego eksperta nie można określić takiego leczenia, ponieważ u aktualnie leczonych pacjentów nie jest znany status genu BRAF. Obaj eksperci kliniczni uznali, że skojarzenie dabrafenibu z trametytibem jest technologią rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jedynie w wytycznej amerykańskiej wskazano, że obok ocenianego leczenia w sytuacji wykrycia mutacji BRAF V600E przed rozpoczęciem leczenia I linii można zastosować inne opcje terapeutyczne zalecane u pacjentów

z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym, ale w sytuacji wykrycia mutacji podczas stosowania I linii leczenia zaleca się przerwanie dotychczasowego leczenia i rozpoczęcie stosowania ocenianej technologii lekowej. W wytycznych polskich nie odniesiono się bezpośrednio do pacjentów z mutacją BRAF V600E, podano jedynie, że pacjenci z NDRP w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w I linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy oparte o platyny, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych).

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że w Polsce w ocenianym wskazaniu aktualnie stosowana jest chemioterapia oparta o platynę (np. cisplatyna z pemetreksedem). Jeden z nich dodał, że można także zastosować pembrolizumab.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2018 r. w rozpoznaniu: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, karboplatyna, lanreotyd, metotrekset, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed (w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych – w stopniu zaawansowania IIIB, chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii), topotekan, winkrystyna, winorelbina. W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” refundowane są następujące substancje czynne: erlotynib, gefitynib (z mutacją w genie EGFR w I i II linii leczenia zaawansowanego nowotworu), ozymertynib (z mutacją T790M w genie EGFR w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu), kryzotynib (z rearanżacją genów ALK lub ROS1 w I, II lub III linii leczenia zaawansowanego nowotworu), pembrolizumab (z ekspresją PDL1 \geq 50% w I linii leczenia zaawansowanego nowotworu), niwolumab – rak płaskonabłonkowy lub atezolizumab – rak płasko- i niepłaskonabłonkowy (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu). Mimo to obecnie w refundacji nie ma żadnego leku ukierunkowanego na mutację BRAF V600E.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej w Polsce nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako lek ukierunkowany na mutację BRAF V600E.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

Planchard 2017 Planchard D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial, *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16

Rekomendacje kliniczne

CSCO-ESMO, JSMO, KSMO, MOS, SSO, TOS 2019 Wu YL., et al., Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS, *Annals of Oncology* 30: 171–210, 2019

ESMO 2018 Planchard D., et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018

NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2019 – April 29, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

PTOK 2019 Krzakowski M., Jassem J. (red.) Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, *Oncol Clin Pract* 2019; 15

SEOM 2019 Majem M., et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3–17

Pozostałe publikacje

AOTMiT BIP 70/2019 Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib) kapsułki twarde, 50 mg x 120, kaps., 75 mg x 28, kaps., 50 mg x 28, kaps., 75 mg x 120, kaps., Mekinist (tramety nib) tabletki powlekane, 0,5 mg x 30 tabl., 2 mg x 30 tabl. w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)” <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5999-70-2019-zlc>

AR EMA Mekinist, Tafinlar 2017 European Medicines Agency, Assessment report – Mekinist, Tafinlar, Procedure No. EMEA/H/CWS/0996, 23 February 2017

ChPL Mekinist Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Tafinlar Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf

EMA Strona internetowa Europejskiej Agencji ds. Leków <https://www.ema.europa.eu/en>

Komunikat DGL NFZ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia, Wartość refundacji leków według kodów EAN za styczeń 2019 – programy lekowe i chemioterapia, z dnia 25.04.2019 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7345.html>

KRN Strona Krajowego Rejestru Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nowodwory-pluca-oplucnej-tchawicy/>, <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Modlińska 2016 Modlińska A., Kowalczyk A., Rak płuca – epidemiologia, obraz kliniczny oraz społeczne następstwa choroby, *Psychoonkologia* 2016; 20 (2): 57–65

OA 20/2018 Opinia nr 20/2018 z dnia 12 lipca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/103/REK/Rdtl_20_2018_Tafinlar.pdf

OA 21/2018 Opinia nr 21/2018 z dnia 12 lipca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Mekinist (tramety nib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/104/REK/Rdtl_21_2018_Mekinist.pdf

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r>

- ORP 164/2018 Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafilarm (dabrafenib) i Mekinist (trametynib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/103/ORP/U_25_239_180709_opinia_164_MEKI_NIST_TAFINLAR_rdtl.pdf
- Szczeklik 2018 Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika 2018, Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, str. 800-810

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Adenocarcinoma of Lung"[Mesh]	7 069
#2	Search "Adenocarcinoma"[Mesh]	359 167
#3	Search Adenocarcino*[Title/Abstract]	137 605
#4	Search (Adenocarcino*[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma"[Mesh]	411 742
#5	Search "Lung"[Mesh]	263 088
#6	Search lung*[Title/Abstract]	630 761
#7	Search (lung*[Title/Abstract]) OR "Lung"[Mesh]	733 558
#8	Search (((Adenocarcino*[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma"[Mesh])) AND ((lung*[Title/Abstract]) OR "Lung"[Mesh])	51 155
#9	Search ("Adenocarcinoma of Lung"[Mesh]) OR (((Adenocarcino*[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma"[Mesh])) AND ((lung*[Title/Abstract]) OR "Lung"[Mesh])	52 172
#10	Search "dabrafen b" [Supplementary Concept]	427
#11	Search dabrafeni*[Title/Abstract]	790
#12	Search ((GSK 2118436[Title/Abstract]) OR GSK-2118436[Title/Abstract]) OR GSK2118436[Title/Abstract]	35
#13	Search (("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR dabrafeni*[Title/Abstract]) OR ((GSK 2118436[Title/Abstract]) OR GSK-2118436[Title/Abstract]) OR GSK2118436[Title/Abstract]	906
#14	Search "trametinib" [Supplementary Concept]	417
#15	Search Trametini*[Title/Abstract]	814
#16	Search ((JTP 74057[Title/Abstract]) OR JTP-74057[Title/Abstract]) OR JTP74057[Title/Abstract]	6
#17	Search ((GSK 1120212[Title/Abstract]) OR GSK-1120212[Title/Abstract]) OR GSK1120212[Title/Abstract]	54
#18	Search (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR Trametini*[Title/Abstract]) OR ((JTP 74057[Title/Abstract]) OR JTP-74057[Title/Abstract]) OR JTP74057[Title/Abstract])) OR ((GSK 1120212[Title/Abstract]) OR GSK-1120212[Title/Abstract]) OR GSK1120212[Title/Abstract]	930
#19	Search Mekinist[Title/Abstract]	11
#20	Search (Mekinist[Title/Abstract]) OR (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR Trametini*[Title/Abstract]) OR ((JTP 74057[Title/Abstract]) OR JTP-74057[Title/Abstract]) OR JTP74057[Title/Abstract])) OR ((GSK 1120212[Title/Abstract]) OR GSK-1120212[Title/Abstract]) OR GSK1120212[Title/Abstract]	930
#21	Search Tafinlar[Title/Abstract]	14
#22	Search (Tafinlar[Title/Abstract]) OR (((("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR dabrafeni*[Title/Abstract]) OR ((GSK 2118436[Title/Abstract]) OR GSK-2118436[Title/Abstract]) OR GSK2118436[Title/Abstract]))	907
#23	Search (((Tafinlar[Title/Abstract]) OR (((("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR dabrafeni*[Title/Abstract]) OR ((GSK 2118436[Title/Abstract]) OR GSK-2118436[Title/Abstract]) OR GSK2118436[Title/Abstract]))) AND ((Mekinist[Title/Abstract]) OR (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR Trametini*[Title/Abstract]) OR ((JTP 74057[Title/Abstract]) OR JTP-74057[Title/Abstract]) OR JTP74057[Title/Abstract])) OR ((GSK 1120212[Title/Abstract]) OR GSK-1120212[Title/Abstract]) OR GSK1120212[Title/Abstract])))	490
#24	Search (((((Tafinlar[Title/Abstract]) OR (((("dabrafen b" [Supplementary Concept]) OR dabrafeni*[Title/Abstract]) OR ((GSK 2118436[Title/Abstract]) OR GSK-2118436[Title/Abstract]) OR GSK2118436[Title/Abstract]))) AND ((Mekinist[Title/Abstract]) OR (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR Trametini*[Title/Abstract]) OR ((JTP 74057[Title/Abstract]) OR JTP-74057[Title/Abstract]) OR JTP74057[Title/Abstract])) OR ((GSK 1120212[Title/Abstract]) OR GSK-1120212[Title/Abstract]) OR GSK1120212[Title/Abstract]))) AND ("Adenocarcinoma of Lung"[Mesh]) OR	11

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	((((Adenocarcino*[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma"[Mesh])) AND ((lung*[Title/Abstract]) OR "Lung"[Mesh]))	

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp lung adenocarcinoma/	33 173
#2	exp adenocarcinoma/	186 939
#3	"adenocarcino*".ab,kw,ti.	185 564
#4	2 or 3	241 447
#5	exp lung/	240 163
#6	"lung*".ab,kw,ti.	770 518
#7	5 or 6	813 811
#8	4 and 7	60 351
#9	1 or 8	64 319
#10	exp dabrafenib/	3 342
#11	"dabrafeni*".ab,kw,ti.	1 615
#12	Tafinlar.ab,kw,ti.	23
#13	GSK 2118436.ab,kw,ti.	4
#14	GSK2118436.ab,kw,ti.	93
#15	11 or 12 or 13 or 14	1 677
#16	10 or 15	3 538
#17	exp trametinib/	3 837
#18	"Trametini*".ab,kw,ti.	1 827
#19	Mekinist.ab,kw,ti.	21
#20	JTP 74057.ab,kw,ti.	8
#21	JTP74057.ab,kw,ti.	0
#22	GSK 1120212.ab,kw,ti.	9
#23	GSK1120212.ab,kw,ti.	154
#24	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1 935
#25	17 or 24	3 958
#26	16 and 25	2 230
#27	"9 and 26	82

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 29.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	69
#2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	6 640
#3	(adenocarcino*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 730
#4	#2 OR #3	12 888

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3 997
#6	(lung*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	63 651
#7	#5 OR #6	64 394
#8	#7 AND #4	2 115
#9	(dabrafeni*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
#10	(Tafinlar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#11	(GSK 2118436):ti,ab,kw OR (GSK2118436):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#12	#9 OR #10 OR #11	177
#13	(trametini*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212
#14	(Mekinist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#15	(JTP 74057):ti,ab,kw OR (JTP74057):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	(GSK 1120212):ti,ab,kw OR (GSK1120212):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	218
#18	#17 AND #12	152
#19	#8 OR #1	2 115
#20	#19 AND #18	5

14.2. Diagram selekcji badań

