



Opinia Rady Przejrzystości

nr 194/2025 z dnia 20 października 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne dabrafenib i trametynib (terapia skojarzona) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne dabrafenib i trametynib (terapia skojarzona), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rada Przejrzystości dotychczas nie wydawała opinii w zakresie ww. wskazania.

Rak dróg żółciowych stanowi około 3% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i około 10% pierwotnych nowotworów wątroby. Chorobowość wynosi 0,01–0,46%, a zapadalność waha się od 1–2/100 000 w USA i UK do 50–113/100 000 w krajach Południowowschodniej Azji (jest większy z uwagi na infekcje pasożytnicze wątroby, m.in. fascjolozę). Choroba występuje częściej u mężczyzn (1,3:1).

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej osoby > 60 roku życia, kobiety 3-4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Rak brodawki Vatera jest względnie rzadkim nowotworem. Występuje z częstością 0,57 na 100 000 osób na rok, stanowiąc około 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego i 20% raków zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Aktualnie w ramach leczenia raka dróg żółciowych w Polsce refundowane są terapie za pomocą następujących substancji:

- katalog chemioterapii: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid;
- katalog apteczny: doksorubicyna;
- program lekowy B.5: durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną) – w ramach 1 linii leczenia systemowego.

Zgodnie z treścią wytycznych, aktualnie nie ma standardowego zalecanego leczenia w tej grupie pacjentów. Zgodnie z większością dokumentów, standardowym postępowaniem 2 linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ jest schemat chemioterapii FOLFOX. Zastosowanie znajdują również inne schematy chemioterapii (FOLFIRI, irynotekan liposomalny + fluorouracyl + leukoworyna, regorafenib).

Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie koszykowe ROAR, którego głównym celem było określenie wskaźnika ORR terapii dabrafenibem w połączeniu z trametynibem u pacjentów z rzadkimi nowotworami litymi z mutacją BRAF V600E lub nowotworami hematologicznymi. Drugorzędowymi celami badania było określenie DoR, PFS, OS i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem.

W badaniu przedstawiono oddzielne wyniki dla kohorty pacjentów z RDŻ. Włączono do niej 43 pacjentów, natomiast 34 pacjentów ukończyło badanie. Status mutacji BRAF V600E potwierdzono u 91% pacjentów.

- Czas trwania odpowiedzi (95%CI) [ocena badacza] = 8,9 miesiąca (5,6; 13,7);
- Czas trwania odpowiedzi (95%CI) [niezależna ocena radiologiczna] = 10,4 miesiąca (4,6; 14,9);
- Mediana PFS (95%CI) [ocena badacza] = 9,0 (5,5; 9,4);
- Mediana PFS (95%CI) [niezależna ocena radiologiczna] = 7,5 (5,4; 12,9);
- Mediana OS (95%CI) = 13,5 miesiąca (10,4; 17,6).

W 7 analizowanych dokumentach wytycznych klinicznych (polskie Krzakowski 2025, europejskie ESMO 2023 i 2024, EASL 2025, amerykańskie NCCN 2025, brytyjskie BSG 2024 oraz chińskie Wang 2024) wskazano, że standardowym postępowaniem 2 linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ jest schemat chemioterapii FOLFOX. Zastosowanie znajdują również inne schematy chemioterapii (FOLFIRI, irynotekan liposomalny + fluorouracyl + leukoworyna, regorafenib).

We wszystkich dokumentach wskazano, iż w miarę możliwości należy przeprowadzić badania molekularne w celu wykrycia potencjalnych celów terapii celowanej. Leki ukierunkowane na cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie

do ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności.

Oceniana technologia została bezpośrednio wymieniona w 3 dokumentach: ESMO 2023, NCCN 2025 i Wang 2024.

Główne argumenty decyzji

- *Ograniczona jakość i wiarygodność dowodów klinicznych z uwagi na brak randomizowanego porównania z leczeniem standardowym*
- *Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) mają charakter eksploracyjny i obciążone są dużą niepewnością;*
- *Brak danych dotyczących rzeczywistej efektywności klinicznej;*
- *Wysokie wydatki płatnika publicznego.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: DPL.422.1.2.2025 „Dabrafenib + Trametynib we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia)”, data ukończenia: 15 października 2025 r.