

Terapia skojarzona dabrafenibem
(Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®])
w leczeniu zaawansowanego
niedrobnokomórkowego raka płuca
z mutacją *BRAF* V600

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] – opis problemu zdrowotnego i komparatorów; aktualizacja przeglądu wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; uzasadnienie grupy limitowej; aktualizacja dokumentu;

[REDACTED] – opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych;

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów;

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.com

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogeneza	10
2.1.2 Rozpoznanie	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	19
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
2.2 Wybór populacji docelowej.....	26
3 Interwencja	27
3.1 Charakterystyka interwencji	27
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	27
3.1.2 Mechanizm działania	28
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	29
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	29
3.1.5 Przeciwwskazania.....	30
3.1.6 Przedawkowanie	31
3.1.7 Działania niepożądane	31
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	37
3.1.9 Kompetencje personelu.....	37
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	43
3.2.1 Warunki refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	43
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	44
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	45
3.2.4 Ratunkowy dostęp do technologii lekowych	45
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	48
3.2.6.1 Programy lekowe.....	48
3.2.6.1.1 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).....	48
3.2.6.1.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34) 51	
3.2.6.2 Chemioterapia.....	52

4	Komparator	67
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	67
4.2	Charakterystyka komparatora	69
4.2.1	Pemetreksed	69
4.2.1.1	Dawkowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca	69
4.2.1.2	Przeciwwskazania.....	69
4.2.1.3	Działania niepożądane	69
4.2.1.4	Przedawkowanie	70
4.2.2	BSC.....	70
4.2.3	Docetaksel	71
4.2.3.1	Dawkowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca	71
4.2.3.2	Przeciwwskazania.....	71
4.2.3.3	Działania niepożądane	71
4.2.3.4	Przedawkowanie	72
4.2.3.5	Mechanizm działania	72
5	Efekty zdrowotne	73
6	Rodzaj i jakość dowodów	74
7	Podsumowanie	76
8	Aneks	77
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	77
8.2	Projekt programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)	78
8.3	Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii dabrafenibem i/lub trametynibem w czerniaku złośliwym	81
8.4	Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	83
8.5	Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące usunięcia świadczenia dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z listy leków refundowanych	95
8.6	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych	104
Spis rycin		106
Spis tabel		107
Piśmiennictwo		109

Skróty i akronimy

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Kinaza tyrozynowa ALK (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BID	Stosowanie dwa razy na dobę
BRAF V600	Kodon V600 genu <i>BRAF</i>
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen rakowo-łódkowy (ang. <i>carcino-embryonic antigen</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CuSCC	Rak kolczystokomórkowy skóry
CYFRA 21.1	Marker nowotworowy raka płuca
DVT	Zakrzepica żył głębokich
EBUS	Ultrasonografia przezoskrzelowa
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERK	Kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>extracellular signal-regulated kinases</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	Ultrasonografia przezprzetykowa
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Gy	Grej - jednostka dawki promieniowania
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ILD	Choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVEF	Fracja wyrzutowa lewokomorowa
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK1, MEK2	Kinazy białkowe aktywowane mitogenami
MR	Rezonans magnetyczny
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSE	Swoista enolaza neuronowa - marker raka płuca
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death protein 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death-ligand 1</i>)
PE	Zatorowość płucna
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RAS	Protoonkogen
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST 1.1.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wersja 1.1. (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
ROS1	Kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RPED	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki
RSS	Instrumenty podziału ryzyka
RTG	Rentgenografia konwencjonalna
RVO	Niedrożność naczyń żylnych siatkówki
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja oceny zaawansowania raka płuca wg AJCC
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
VATS	Wideotorakoskopia (ang. <i>video-assisted thoracoscopic surgery</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w pierwszej linii leczenia lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią (co najmniej II linia leczenia).

Rak płuca charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Stosunek ilości zachorowań do śmiertelności wynosi 0,89. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów - odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10 - 15%. W zależności od stopnia zaawansowania TNM, przeżycie całkowite wynosi 60 - 70% dla I stopnia, 40 - 50% dla II stopnia, poniżej 15% dla stopnia IIIa i 1% dla stopnia IIIb i IV. Wyszczególniono dwa typy raka płuca - drobnokomórkowy oraz niedrobnokomórkowy. Podtypami raka niedrobnokomórkowego są: płaskonabłonkowy rak płuca, gruczolakorak (rak gruczolowy) oraz rak wielkokomórkowy.

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną około 90% zachorowań. Przyczyną dużej umieralności w powodu raka płuca jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg wczesnych postaci. Objawy związane z chorobą są zazwyczaj związane z obecnością masy guza w oskrzelach. Należą do nich kaszel, nawracające stany zapalne, duszność, czy bolesność w obrębie klatki piersiowej. Kinaza B-Raf znajduje się na szlaku sygnałowym RAS-RAF-MEK-ERK odpowiedzialnym za wzrost komórki. Mutacja *BRAF* powoduje syntezę nieprawidłowego białka, które przekazuje sygnał do podziału w sposób niekontrolowany co skutkuje powstaniem nowotworu.

W Polsce w 2015 roku liczba nowych zachorowań na raka płuca wyniosła 21 963 i stanowiła 13,5% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe. Rak płuca był najczęściej notowanym nowo rozpoznanym nowotworem wśród mężczyzn - 14 460 nowych przypadków (18% wszystkich zachorowań) oraz drugim najczęściej występującym wśród kobiet - 7503 nowych przypadków (9% wszystkich zachorowań). Ryzyko zachorowania na raka płuca jest znacznie wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Częstość mutacji *BRAF* w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca jest niewielka - wynosi około 2%.

Sposób leczenia chorych na raka płuca ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego. Wybór metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, ale duże znaczenie ma także stan ogólny pacjenta. Podstawową metodą stosowaną we wczesnych stadiach nowotworu (stopień I i II) jest radykalna resekcja mięszu płucnego. Do leczenia operacyjnego w chwili rozpoznania kwalifikuje się około 20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca; u pozostałych chorych nowotwór jest zbyt zaawansowany lub istnieją inne przeciwwskazania do zabiegu. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu lub z powodu innych przeciwwskazań rutynowym postępowaniem jest radioterapia. U chorych z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosuje się także metody wewnątrzoskrzelowe: brachyterapię, fototerapię, elektrokoagulację, krioterapię, laseroterapię oraz protezy wewnątrzoskrzelowe. W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie radykalnego leczenia poprzez równoczesne stosowanie radioterapii i chemioterapii. W zaawansowanym, IV stadium choroby z przerzutami stosuje się chemioterapię systemową, która zmniejsza dolegliwości i nieznacznie wydłuża czas przeżycia. W pierwszej linii chemioterapii stosuje się standardowo dwulekowe schematy zawierające cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami, gemcytabiną lub pemetreksedem. Według wytycznych NCCN 2018 i opinii ekspertów preferowana jest terapia cisplatyną w połączeniu z pemetreksedem lub gemcytabiną. Po progresji w pierwszej linii leczenia, u pacjentów w dobrym stanie sprawności, można rozważyć zastosowanie chemioterapii jednofarmkowej jako drugą linię leczenia z wykorzystaniem docetakselu, pemetreksedu (w przypadku nowotworu o histologii innej niż płaskonabłonkowa), erlotynibu (w przypadku mutacji *EGFR*) lub kryzotynibem (w przypadku rearanżacji *ALK*). W przypadku zastosowania terapii pemetreksedem w pierwszej linii jedyną opcją,

w przypadku braku mutacji *EGFR* lub *ALK*, jest docetaksel. Pacjentom w złym stanie sprawności lub z utrwalonymi powikłaniami po leczeniu systemowym jako drugą linię leczenia można zaoferować jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC). Na BSC składa się leczenie przeciwbólowe, radioterapia paliatywna, leczenie objawowe oraz diagnostyka obrazowa.

Alternatywami są terapia celowana i immunoterapia, które wykorzystują jako cel swoiste zmiany molekularne w komórkach nowotworowych. W niektórych grupach chorych są one skuteczniejsze od chemioterapii zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. Wybór populacji docelowej dla takiego leczenia musi zostać dokonany na podstawie charakterystyki molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca u indywidualnych chorych. W przypadku obecności mutacji w obrębie *EGFR* zastosowanie znalazły drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych *EGFR* np. erlotynib, gefitynib i afatynib. W leczeniu pacjentów z rearanżacją genu *ALK* dużą aktywność wykazuje kryzotynib, cerytynib, alektynib. Wykazano także skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu - przeciwciał blokujących receptor programowanej śmierci PD-1. W Polsce pacjenci z mutacją genu *BRAF* nie otrzymują obecnie leczenia celowanego, ukierunkowanego na występujące u nich zaburzenie molekularne. W najnowszych amerykańskich wytycznych postępowania klinicznego NCCN 2018 oraz ASCO 2017 przedstawiono zalecenie stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*. Podobne zalecenia znalazły się również w europejskich wytycznych ESMO 2018. Polscy eksperci zapewniają, że w obecnie powstających nowych wytycznych leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, również znajdzie się takie zalecenie.

Leczenie raka płuca w Polsce jest finansowane w ramach dwóch programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)”. Ponadto dostępnych jest około 20 substancji refundowanych w Polsce w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34) w ramach chemioterapii.

Od lutego 2017 roku w Europie rozszerzono wskazania do stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) o leczenie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600.

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Trametynib jest odwracalnym, selektywnym, inhibitorem kinaz MEK. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy szlaku RAS-RAF-MEK-ERK odpowiedzialnego za wzrost komórki, MEK i RAF, dlatego ich skojarzenie zapewnia skuteczniejsze działanie.

Wnioskowane warunki refundacji preparatów Tafinlar® i Mekinist® obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego), przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji w pierwszej linii terapii jest schemat lekowy z pemetrekselem, a w drugiej lub kolejnej linii leczenia - monoterapia docetakselem lub najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).

We wstępnym wyszukiwaniu dowodów klinicznych nie odnaleziono badań randomizowanych skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF*. Odnaleziono jedno niekontrolowane, otwarte badanie skupiające się na efektywności oraz bezpieczeństwie dabrafenibu w monoterapii, dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w pierwszej linii leczenia oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii związkami platyny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W czerwcu 2018 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar® i Mekinist® we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 9 lipca 2018 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej interwencji w wyżej wymienionym wskazaniu. AOTMiT 12 lipca 2018 r. również pozytywnie

zaopiniowała zasadność finansowania ze środków publicznych terapii dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem stanowi nowoczesną i wysoce skuteczną terapię celowaną dla bardzo wąskiej grupy pacjentów z rakiem płuca i stwierdzoną mutacją *BRAF* - grupy o dużych, dotychczas niezaspokojonych potrzebach medycznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w pierwszej linii lub drugiej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- prezentację analizowanego produktu leczniczego,
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego,
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych,
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych,
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Podział pierwotnych nowotworów płuca (ICD-10: C34) ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia:

1. rak niedrobnokomórkowy (85%):
 - a. płaskonabłonkowy,
 - b. gruczolowy,
 - c. wielkokomórkowy,
2. rak drobnokomórkowy (15%).

Te dwie grupy różnią się przebiegiem klinicznym i podatnością na chemioterapię. Rak niedrobnokomórkowy należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości; leczeniem z wyboru są metody miejscowe - chirurgia lub radioterapia. (Szczeklik 2016)

Tab. 1. Klasyfikacja nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wg ICD-10.

Kod ICD-10	Choroba
C34.0	Oskrzele główne (ostroga tchawicy, wnęka płuca)
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną około 90% zachorowań. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem narażenia na dym tytoniowy i ryzykiem zachorowania na raka płuca. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, trwające do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednak nigdy nie wraca do poziomu u osób, które w ogóle nie paliły.

Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego, czyli narażenia wskutek przebywania przez długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Ocenia się, że bierne palenie jest przyczyną około 1/3 zachorowań na raka płuca u osób niepalących, mieszkających z palaczami tytoniu i około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca mają inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje chemiczne. Część z tych czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować

w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej.

Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększania aktywności protoonkogenów (*K-ras* i *MYC*) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (*P53*, *RB*, *CDKN2*). Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności chromosomów. (Szczeklik 2016)

Kinaza B-Raf znajduje się na szlaku sygnałowym RAS-RAF-MEK-ERK odpowiedzialnym za wzrost komórki. Mutacja *BRAF* powoduje syntezę nieprawidłowego białka, które przekazuje sygnał do podziału w sposób niekontrolowany co skutkuje powstaniem nowotworu. (Kutkowska 2017, ZwrotnikRaka)

2.1.2 Rozpoznanie

Przyczyną dużej umieralności w powodu raka płuca jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg wczesnych postaci. W rozpoznaniu raka płuca pomocne są badania obrazowe takie jak (Szczeklik 2016):

- RTG klatki piersiowej, które umożliwia identyfikację typowych objawów radiologicznych raka płuca takich jak: guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony czy zmian wskazujących na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach;
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, która jednak nie zawsze pozwala rozpoznać zmiany lub zidentyfikować ognisko nowotworowe. TK jest ograniczona w ocenie przerzutów w węzłach chłonnych - pozwala jedynie na ocenę ich wielkości. Kryteria wielkości oceny węzłów jako podejrzane tj. powyżej 1 cm powodują duży odsetek rozpoznań fałszywie dodatnich lub ujemnych;
- pozytonowa emisyjna tomografia (PET), która pozwala wykryć niewielkie zmiany w węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu oraz ujawnić zmiany poza klatką piersiową. PET pozwala optymalnie zakwalifikować chorych do radykalnego leczenia chirurgicznego i radioterapii;
- rezonans magnetyczny (MR) jest rzadko wykorzystywany w diagnostyce raka płuca ze względu na czułość i swoistość porównywalną z TK. Jednak MR bywa przydatny w ocenie zmian zlokalizowanych w pewnych rejonach np. w sąsiedztwie kręgosłupa lub u szczytu płuca (guz Pancoasta).

Dodatkowo w diagnostyce raka płuca wykorzystuje się badania morfologiczne wśród, których można wymienić (Szczeklik 2016):

- badanie cytologiczne płynu z jamy opłucnej lub płwociny - rzadziej stosowana metoda, która ma największe zastosowanie w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- bronchofiberoskopię - pozwala na pobranie wycinków do badania histologicznego oraz ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego guza;

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej, która największe zastosowanie ma w przypadku guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsję endoskopową, która wykonywana jest pod kontrolą USG - jest pomocna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia.

Wartość badań laboratoryjnych w rozpoznaniu raka płuca jest ograniczona. Zestaw wstępnych badań obejmuje morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu oraz podstawowe badania biochemiczne oceniające wydolność wątroby i nerek. W przypadku stwierdzenia odchylenia od normy wykonuje się dodatkowe badania.

U chorych na raka płuca stwierdza się zwiększone stężenie szeregu markerów nowotworowych w surowicy, m. in. (Szczeklik 2016):

1. antygenu rakowo-łódowego (CEA) - występującego we wszystkich postaciach raka,
2. fragmentu CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1) - typowego dla raka płaskonabłonkowego,
3. swoistej enolazy neuronowej (NSE) - charakterystycznej dla raka drobnokomórkowego.

Stężenie tych substancji jest związane z masą nowotworu, ale kliniczna użyteczność ich oceny jest ograniczona i nie są wykorzystywane w praktyce.

Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza.

Ryc. 1. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzyskania rozpoznania morfologicznego raka płuca. Źródło: Szczeklik 2016.



W rozpoznaniu bierze się pod uwagę typowe cechy radiologiczne raka (nierówne brzegi, cechy naciekania, rozpad), jednak rozstrzygający jest zawsze wynik badania mikroskopowego.

W różnicowaniu powiększonych węzłów śródpiersiowych w przebiegu raka należy uwzględnić inne rozpoznania takie jak nowotwory limfoproliferacyjne lub gruźlicę.

Ocena zaawansowania - rak niedrobnokomórkowy

W odniesieniu do chorych, u których rozważa się wykonanie doszczętnej resekcji mięszu płucnego, szczególny nacisk kładzie się na dokładną ocenę miejscowego i regionalnego zaawansowania nowotworu. W tym celu konieczne jest wykonanie TK klatki piersiowej z podaniem środka cieniującego. Badanie to na ogół rozszerza się na górną część jamy brzusznej, gdzie często lokalizują się przerzuty odległe (wątroba, nadnercza, węzły chłonne). Inne badania (TK lub MR mózgu, czy scyntygrafię kośćca) wykonuje się u chorych z objawami klinicznymi nasuwającymi podejrzenie przerzutów w tych narządach. Obecnie w kwalifikacji do doszczętnej resekcji mięszu płucnego coraz częściej wykorzystuje się PET/TK, które umożliwiają ocenę zaawansowania w klatce piersiowej (np. grupa węzłów N2) oraz może ujawnić ogniska odległych przerzutów.

Na podstawie przeprowadzonych badań określa się zasięg anatomiczny nowotworu. W tym celu stosuje się klasyfikację TNM (*tumor, nodes, metastases* Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4). Poszczególne zestawienia cech T, N, M grupuje się w stopnie zaawansowania (Tab. 5). Oprócz oceny zasięgu nowotworu na podstawie badania histologicznego ustala się stopień jego złośliwości (G, *grade*) (Tab. 6). (Szczeklik 2016, UICC 2017)

Tab. 2. Kategorie systemu TNM - cecha T (guz pierwotny) według UICC 2017.

T	Charakterystyka
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	guz przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzeli głównych
T1mi	guz minimalnie inwazyjny
T1a	≤ 1 cm
T1b	1 - 2 cm
T1c	2 - 3 cm
T2	guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub o jednej z następujących cech: - naciekający główne oskrzele w odległości ≥ 2 cm od rozwidlenia tchawicy, - naciekający opłucną trzewną, - powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz nieobejmujące całego płuca
T2a	3 - 4 cm
T2b	4 - 5 cm
T3	guz o największym wymiarze 5 - 7 cm lub o jednej z następujących cech: - bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową lub osierdzie, - guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości < 2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający,

T	Charakterystyka
	- guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca, - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o każdej wielkości o jednej z następujących cech: - naciekający śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca

Tab. 3. Kategorie systemu TNM - cecha N (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) według UICC 2017.

N	Charakterystyka
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty do węzłów przyoskrzelowych lub węzłów wnątkowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty do węzłów śródpiersiowych po stronie guza i /lub do węzłów pod ostrogą główną
N3	- przerzuty do przeciwległych węzłów wnątkowych lub śródpiersiowych, - przerzuty do węzłów nadobojczykowych

Tab. 4. Kategorie systemu TNM - cecha M (przerzuty odległe) według UICC 2017.

M	Charakterystyka
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów
M1a	- odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, - ogniska raka w opłucnej lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu
M1b	pojedynczy przerzut pozaklatkowy w jednym narządzie
M1c	liczne przerzuty pozaklatkowe w jednym lub więcej narządach

Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca według UICC 2017.

Stopień	T	N	M
Rak utajony	x	0	0
Stopień 0	is	0	0
Stopień IA	1	0	0
Stopień IA1	1mi	0	0
	1a	0	0
Stopień IA2	1b	0	0
Stopień IA3	1c	0	0
Stopień IB	2a	0	0
Stopień IIA	2b	0	0
Stopień IIB	1a-c, 2a-b	1	0
	3	0	0
Stopień IIIA	1a-c, 2a-b	2	0
	3	1	0
	4	0-1	0
Stopień IIIB	1a-c, 2a-b	3	0
	3-4	2	0
Stopień IIIC	3-4	3	0

Stopień	T	N	M
Stopień IVA	każdy	każdy	1a-1b
Stopień IVB	każdy	każdy	1c

Tab. 6. Stopnie złośliwości raka płuca według Szczeklik 2016.

G	Charakterystyka
Gx	nie można ocenić stopnia złośliwości
G1	rak dobrze zróżnicowany
G2	rak średnio zróżnicowany
G3	rak nisko zróżnicowany
G4	rak niezróżnicowany

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak płuca jest rozpoznawany zazwyczaj w zaawansowanym stadium. Miarą trudności we wczesnym rozpoznawaniu jest odsetek chorych leczonych chirurgicznie, stanowiący na świecie 16%, a w Polsce około 10%.

Objawy choroby są zazwyczaj związane z obecnością masy guza w oskrzelach. Należą do nich takie objawy niecharakterystyczne jak kaszel (80% chorych), nawracające stany zapalne (40% chorych), duszność (15% chorych), bolesność w obrębie klatki piersiowej (15% chorych). Ten ostatni objaw związany jest z naciekaniem opłucnej, śródpiersia, ściany klatki piersiowej oraz pni nerwowych.

Duszność związana jest z zamknięciem światła dużych oskrzeli, obszarów niedodmy, wysięku, najczęściej krwistego w jamie opłucnowej. Występuje wcześniej w przypadku już istniejących chorób ograniczających powierzchnię oddechową - rozedma, zwężenie oskrzeli u palaczy.

U około 20% - 50% chorych objawem raka płuca jest krwioplucie. Objaw ten należy różnicować z gruźlicą, ale w każdym przypadku należy podejrzewać obecność nowotworu. Chrypka występująca w przebiegu raka płuca jest najczęściej oznaką jego nieoperacyjności. Spowodowana jest naciekaniem nerwu krtaniowego wstecznego.

Zespół żyły głównej górnej występuje w przypadku naciekania lub ucisku przez guz pierwotny lub powiększone węzły chłonne. Objawami są obrzęk twarzy i szyi, sinica, rozdęcie żył szyjnych; objawy niedomogi oddechowej. Zespół ten może prowadzić do obrzęku mózgu z objawami wzrostu ciśnienia śródczaszkowego lub/i obrzęku głośni. Oba te stany mogą prowadzić do zgonu.

Zespół Pancosta, powstający zazwyczaj w przebiegu raka płaskonabłonkowego, stanowią objawy spowodowane naciekaniem guza umiejscowionym w szczycie płuca. Charakteryzuje się występowaniem bardzo silnych bólów barku i okolicy przykręgosłupowego brzegu łopatki (naciekanie Th2). Mogą pojawić się bóle łokciowej strony ramienia (naciekanie Th1), przedramienia i palców IV i V (naciekanie C8). Najczęstszą przyczyną guza szczytu płuca jest rak płaskonabłonkowy (60%) i rak wielkokomórkowy. W 5% przyczyną jest rak drobnokomórkowy. Leczenie należy rozpocząć od wykonania diagnostyki histologicznej (biopsja), gdyż to wynik rozpoznania decyduje o dalszym sposobie leczenia. (Onkonet.pl)

Rokowania

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów - odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10 - 15% (Tab. 7). (Szczeklik 2016) Według innych danych przeżycie 5-letnie w grupie pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca w zależności od stopnia zaawansowania TNM wynosi 60 - 70% dla I stopnia, 40 - 50% dla II stopnia, poniżej 15% dla stopnia IIIA i 1% dla stopnia IIIB i IV. (Onkonet.pl)

Chemioterapia oparta na cisplatynie, jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, może zwiększyć szansę przeżycia we wczesnym stadium nowotworu nawet o 5%. U wielu chorych z nisko zaawansowanym rakiem płuca dochodzi do nawrotu choroby, czemu sprzyja przede wszystkim obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. U 21% pacjentów w stadium IA i aż u 42% w stadium IB obserwuje się wznowę choroby nowotworowej, która kończy się śmiercią. (Kutkowska 2017)

Rokowania pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 nie są jednoznaczne. Część badań wskazuje na różnice w 3-letnim przeżyciu całkowitym pacjentów w zależności od występującej mutacji - mutacja *BRAF* - 23,6%, mutacja *EGFR* - 38,1%, a mutacja *KRAS* - 12,8%. Wykazano również różnice w medianie przeżycia całkowitego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca - u pacjentów z mutacją *BRAF* wyniosła ona 13,8 miesiąca, a u pacjentów z mutacją *KRAS* 11,7 miesiąca. Z drugiej jednak strony opinie niektórych ekspertów zaprzeczają wpływowi mutacji *BRAF* na rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. (Baik 2017, RDTL opracowanie)

Tab. 7. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce.

Kategoria	Udział	Odsetek 5-letnich przeżyć
operacyjny	15 - 20%	40%
nieoperacyjny	80 - 85%	3%
ogółem		~10%

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak płuca to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn i drugi pod względem zachorowalności u kobiet. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Stosunek ilości zachorowań do śmiertelności wynosi 0,89. W 2015 roku w Polsce rak płuca stanowił 17,7% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 9,2% zachorowań u kobiet. Był najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej - stanowił 29,2% zgonów wśród mężczyzn oraz 16,7% wśród kobiet. W 2015 roku na nowotwór płuc zachorowało 14 460 mężczyzn oraz 7503 kobiet (Ryc. 2), a liczba zgonów wynosiła 16 238 wśród mężczyzn oraz 7475 wśród kobiet (Ryc. 3). W sumie na raka płuca w Polsce w 2015 roku zachorowało 21 963 osób, a zmarło 23 713 osób. W Polsce tempo wzrostu zachorowalności na raka płuca należy do najwyższych na świecie, szczególnie dotyczy to mężczyzn. (Onkonet.pl, AWA Keytruda 2017, Didkowska 2017)

Według szacunków WHO, rak płuca będzie najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2018 roku - zachoruje na niego niemal 2,1 miliona osób. Wywoła również najwięcej zgonów ze wszystkich nowotworów - ponad 1,75 miliona. WHO szacuje, że do 2025 roku liczba zachorowań na raka płuca na świecie zwiększy się o 21%. (GLOBOCAN)

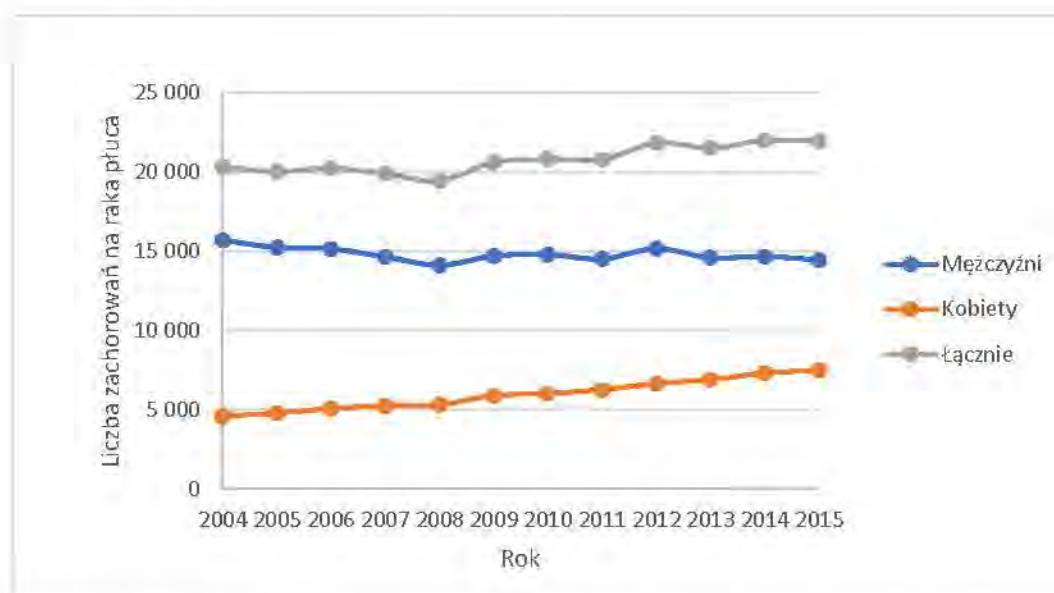
Częstość mutacji *BRAF* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi 2 - 3% (Kris 2011, Barlesi 2016). W niedrobnokomórkowym raku płuca prawie 80% przypadków to

mutacja V600E następująca poprzez substytucję aminokwasów w egzonie 15. Mimo, że mutacje białka *BRAF* w niedrobnokomórkowym raku płuca zaobserwowano i opisano wiele lat temu, to nadal nie są dobrze poznane ze względu na małą liczbę przypadków. (Kutkowska 2017)

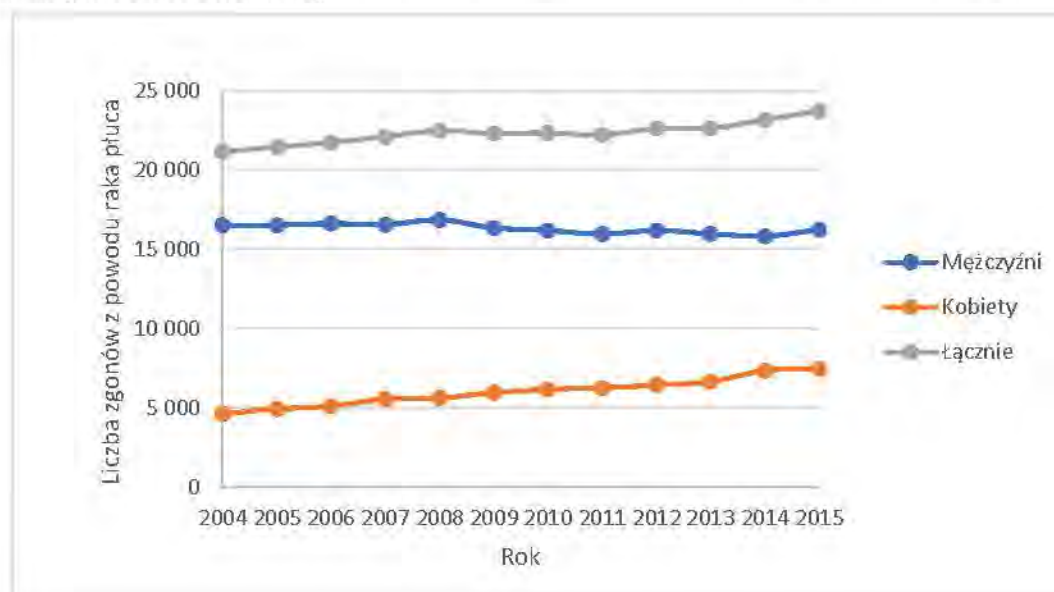
Obserwacyjne badanie przeprowadzone we Francji z udziałem ponad 17,5 tys. pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Barlesi 2016) wskazuje na niemal 2%-towy udział pacjentów z mutacją genu *BRAF*. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni. Płeć prawdopodobnie nie miała wpływu na częstość występowania mutacji *BRAF* - w grupie posiadającej mutację genu *BRAF* 61% stanowili mężczyźni, a 39% kobiety. Badanie histologiczne typu raka płuca wykazało gruczolowy rak płuca u 87% pacjentów z mutacją *BRAF*. Mniej niż 1% pacjentów chorowało na raka płaskonabłonkowego, 2% - na wielkokomórkowego, a u 10% wystąpił inny (w tym nieokreślony) typ raka płuca (Barlesi 2016).

Zakładając 22 000 nowych zachorowań na raka płuca oraz, że w około 85% przypadków to nowotwór niedrobnokomórkowy, a ponadto, że w 1,88% przypadków będzie występowała mutacja *BRAF* to liczba potencjalnych chorych w ciągu roku wyniosłaby około 350 osób (w całej populacji pacjentów z rakiem płuca - bez względu na stopień zaawansowania). Liczba ta zmniejszyłaby się jeszcze bardziej biorąc pod uwagę analizowaną populację tj. chorych w bardzo zaawansowanym stadium. Dokładne oszacowania rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku zostały przeprowadzone w Analizie wpływu na budżet (Szczeklik 2016, Barlesi 2016).

Ryc. 2. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004 - 2015. (opracowanie własne na podstawie KRN 2018)



Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004 - 2015. (opracowanie własne na podstawie KRN 2018)



Rak płuca powoduje znaczne obciążenie dla chorych oraz dla gospodarki. Szacuje się, że w 2016 roku w Polsce spowodował utratę około 517 tysięcy lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY). (IHME)

Ponadto w 2017 roku rak płuca (kod ICD-10: C34) spowodował 426 030 dni absencji chorobowej w pracy, a liczba zaświadczeń lekarskich była równa 15 892. Z powyższych danych wynika, że każdy pacjent w wieku produkcyjnym ze zdiagnozowanym rakiem płuca spędził na zwolnieniu lekarskim średnio 27 dni. (ZUS)

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia chorych na raka płuca ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego. Wybór metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, ale duże znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny pacjenta.

We wczesnych stadiach nowotworu tj. w I i II stopniu, preferowaną metodą leczenia jest radykalna resekcja miąższu płucnego. Jednak do leczenia operacyjnego w chwili rozpoznania kwalifikuje się tylko około 20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca; u pozostałych chorych nowotwór jest zbyt zaawansowany lub istnieją inne przeciwwskazania do zabiegu. (Szczeklik 2016) Do przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego należą: obecność przerzutów odległych (M1), zespół żyły głównej górnej, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, obustronne poszerzenie śródpiersia, płyn krwisty w jamie opłucnej lub/i z komórkami nowotworowymi, tamponada serca, naciekanie tętnicy płucnej blisko odejścia pnia płucnego, naciekanie tchawicy, poszerzenie i zniesienie ruchomości oddechowej ostrogi rozdwojenia tchawicy guz naciekający oskrzele główne w odległości bliższej niż 2 cm od ostrogi rozdwojenia tchawicy, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie przeciwnej, przerzuty w węzłach z obfitym naciekaniem torebki węzła. (Szczeklik 2016)

Rodzaje zabiegów stosowanych w przypadku raka płuca (Onkonet.pl):

- wycięcie płuca (*pneumonectomy*) - 40% zabiegów, śmiertelność okołoperacyjna - 7,6%,
- wycięcie płata (*lobectomy*) - 50% zabiegów, śmiertelność okołoperacyjna - 4%,
- wycięcie mankietowe (*sleeve resection*),
- wycięcie guza płuca wraz z:
 - częścią ściany klatki piersiowej,
 - częścią przepony,
 - częścią worka osierdziowego,
 - częścią aorty (z jednoczesnym protezowaniem),
 - częścią żyły głównej górnej (z jednoczesnym protezowaniem).

Powikłania po leczeniu operacyjnym dotyczą przede wszystkim układów oddechowego i sercowo-naczyniowego. U ponad połowy pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu dochodzi do nawrotu choroby. Nawroty mogą się lokalizować zarówno w obrębie klatki piersiowej, jak i poza nią; te ostatnie stanowią ~70% niepowodzeń. (Szczeklik 2016)

Duża częstość nawrotów nowotworu po pierwotnym leczeniu operacyjnym uzasadnia próby kojarzenia leczenia operacyjnego z radioterapią i chemioterapią.

Przedoperacyjna radioterapia pozwala uzyskać regresję nowotworu u większości chorych, ale nie ma wpływu na czas przeżycia i dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Obecnie metodę tę (zwykle w skojarzeniu z chemioterapią) stosuje się rutynowo tylko u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca.

Pooperacyjna radioterapia nie wydłuża czasu przeżycia u chorych w I i II stopniu zaawansowania. U chorych z przerzutami w śródpiersiowych węzłach chłonnych zmniejsza

ryzyko miejscowego nawrotu nowotworu, ale nie udowodniono jej wpływu na czas przeżycia. Zastosowanie tej metody wydaje się uzasadnione u chorych po niedoszczętnej resekcji.

Pooperacyjna radioterapia skojarzona z chemioterapią nie zwiększa skuteczności leczenia natomiast jest obciążona większą toksycznością w porównaniu z wyłączną radioterapią pooperacyjną.

Przedoperacyjna chemioterapia jest stosowana u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, której warunkiem jest uzyskanie regresji nowotworu. Najczęściej są to chorzy w stopniu IIIA z tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych N2.

Pooperacyjna chemioterapia pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie metoda ta jest stosowana u pacjentów po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących oraz w dobrym stanie ogólnym i z pełną rekonwalescencją po operacji. Chemioterapię powinno się rozpoczynać w ciągu pierwszych 6 - 8 tygodni po operacji i prowadzić w 3 lub 4 cyklach 2-lekowego schematu zawierającego cisplatinę i winorelbinę. Rzadziej stosuje się schematy zawierające taksoidy, gemcytabinę i pemetreksed. (Szczeklik 2016)

Radioterapia jest rutynowym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu (stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA) lub z powodu innych przeciwwskazań.

Radykalna radioterapia jest stosowana u chorych z ograniczoną masą guza, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową. Konieczna jest wyjściowa ocena zasięgu nowotworu oraz wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego. Stosuje się całkowite dawki promieniowania 60 - 66 Gy w dziennych frakcjach 1,8 - 2,5 Gy w 5-dniowym cyklu tygodniowym. W celu ochrony sąsiadujących struktur, stosuje się napromienianie konformalne - oparte na trójwymiarowych komputerowych systemach planowania.

W metodzie hiperfrakcjonowania stosuje się 2 - 3 małe dawki promieniowania dziennie przy równoczesnym skróceniu całkowitego czasu leczenia.

Skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zwiększa odsetek długotrwałych przeżyć, ale też powoduje większe ryzyko wystąpienia odczynów popromiennych.

Radioterapię stereotaktyczną stosuje się w przypadku mniejszych guzów bez cech przerzutów do węzłów chłonnych u chorych niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego.

W znacznej części chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca radioterapia ma charakter wyłącznie paliatywny. W tych przypadkach stosuje się mniejsze dawki promieniowania w kilku frakcjach lub pojedyncze duże dawki w razie potrzeby powtarzane w odstępach 1 - 2 tygodniowych. Radioterapia jest też postępowaniem z wyboru u chorych z bolesnymi przerzutami w kościach oraz nieoperacyjnymi objawowymi przerzutami w mózgu. (Szczeklik 2016)

U chorych z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosuje się także metody wewnątrzskrzelowe: brachyterapię, fototerapię, elektrokoagulację, krioterapię, laseroterapię oraz protezy wewnątrzskrzelowe. (Szczeklik 2016)

Chemioterapia jest stosowana u chorych z rozsiewem nowotworu. U części chorych zmniejsza dolegliwości i nieznacznie wydłuża czas przeżycia. W pierwszej linii chemioterapii

stosuje się standardowo 2-lekowe schematy zawierające cisplatynę lub w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami, gemcytabiną lub pemetreksedem. (Szczeklik 2016)

Terapia celowana i immunoterapia wykorzystują jako cel swoiste zmiany molekularne w komórkach nowotworowych. W niektórych grupach chorych są one skuteczniejsze od chemioterapii zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. Aby prawidłowo wybrać populację chorych, u których terapia celowana i immunoterapia będzie najbardziej efektywna niezbędne jest dołączenie charakterystyki molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca u indywidualnych chorych. W przypadku chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *EGFR* zastosowanie znalazły drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych *EGFR* - erlotynib, gefitynib i afatynib. W leczeniu pacjentów z rearanżacją genu *ALK* dużą aktywność wykazują kryzotynib, cerytynib, alektynib - doustne inhibitory *ALK*. Wykazano także skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu - przeciwciał blokujących receptor programowanej śmierci PD-1, który pełni funkcję negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej (Szczeklik 2016, ESMO 2018). Aktualne europejskie i amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i stwierdzoną mutacją *BRAF* terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - w zależności kiedy zidentyfikowano mutację (ESMO 2018, NCCN 2018).

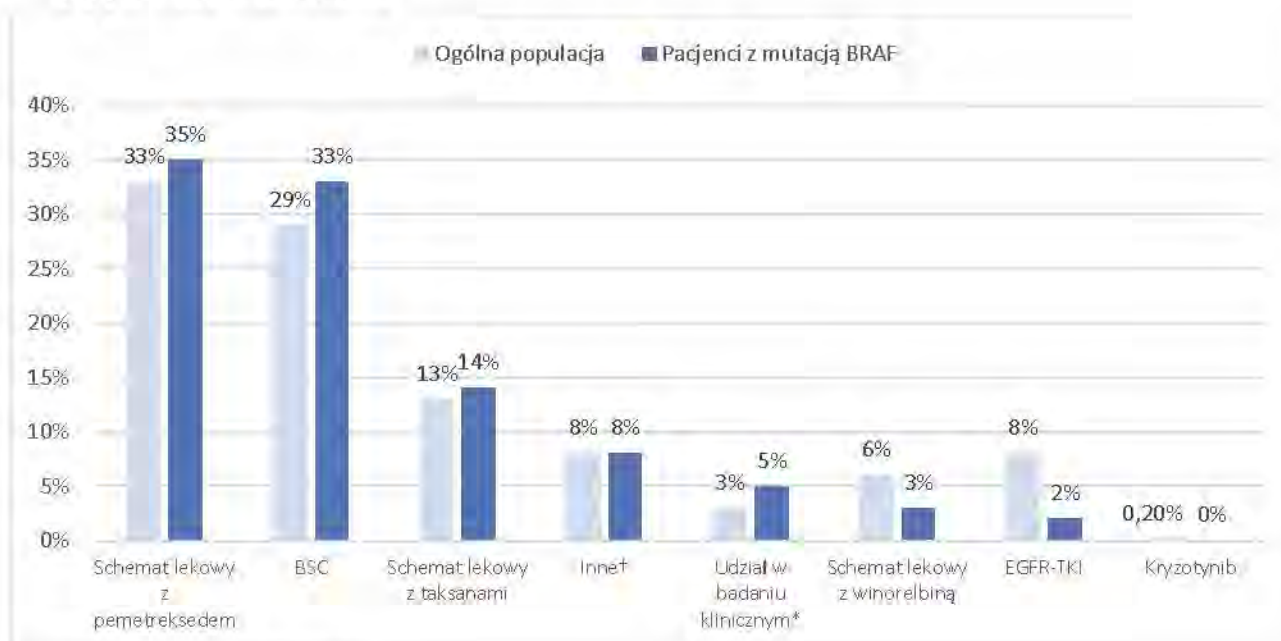
Źródłem informacji dotyczących aktualnie stosowanej terapii wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od współistniejących mutacji jest francuskie, ogólnonarodowe badanie przeprowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej przez French National Cancer Institute (Barlesi 2016). Badanie Barlesi 2016 było poprawnie zaprojektowanym prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesną grupą kontrolną (podtyp badania: IIIB wg AOTMiT), w którym przez jeden rok (od kwietnia 2012 do kwietnia 2013) zbierano informacje o pacjentach, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie przeprowadzono badanie w kierunku określenia występującej mutacji w jednym z 28 certyfikowanych ośrodków badań genetycznych. Ocenę przeprowadzano w kierunku sześciu mutacji: *EGFR*, *ALK*, *HER2*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*. Autorzy publikacji zaznaczają, że badanie zostało przeprowadzone w dużej liczbie ośrodków przez około 3800 klinicystów. Ze względu na to autorzy musieli zaakceptować fakt, iż część danych jest niepełna. Po wykonanym badaniu genetycznym pacjenci byli leczeni przez lokalny multidyscyplinarny zespół w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania klinicznego. Zastosowane leczenie w ogólnej populacji chorych z NDRP oraz w populacji chorych ze stwierdzoną mutacją *BRAF* w 1. i 2. linii leczenia przedstawiono na ryc. 5. Zastosowane leczenie u pacjentów z mutacją *BRAF* było zróżnicowane a najczęściej stosowanymi w pierwszej linii leczenia był schemat z pemetreksedem (35%) i najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*) (33%) (Ryc. 5, A) a w drugiej BSC (57%) i taksoidy (15%) (Ryc. 5, B).

Ryc. 4. Schemat postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Źródło: Szczeklik 2016

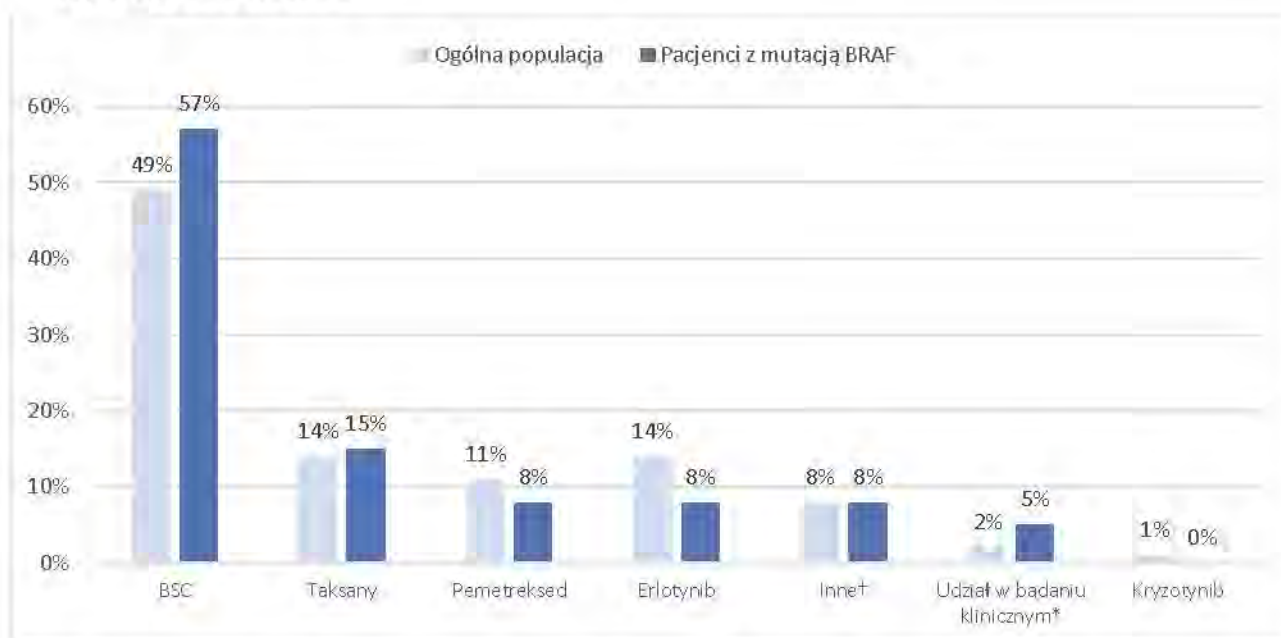


Ryc. 5. Leki stosowane w pierwszej (A) i drugiej (B) linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w populacji ogólnej i u pacjentów z mutacją *BRAF* w ogólnonarodowym, francuskim badaniu kohortowym prowadzonym przez French National Cancer Institute (opracowano na podstawie Barlesi 2016).

(A) pierwsza linia leczenia†



(B) druga linia leczenia††



† liczba pacjentów z pełnymi danymi o zastosowanym leczeniu w 1. linii w ogólnej populacji chorych z NDRP N=8 448 i w populacji ze stwierdzoną mutacją *BRAF* N=146,

†† Liczba pacjentów z pełnymi danymi o zastosowanym leczeniu w 2. linii w ogólnej populacji chorych z NDRP N=5 518 i w populacji ze stwierdzoną mutacją *BRAF* N=106,

EGFR-TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR,

* zazwyczaj w badaniu dotyczącym terapii celowanej,

† m.in. inny rodzaj chemioterapii, kryzotynib stosowany przed rejestracją w ramach rozszerzonego dostępu, terapię celowaną stosowaną poza zarejestrowanym wskazaniem lub niezarejestrowaną dotychczas terapią skojarzoną.

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wybór odpowiedniego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od wielu czynników, takich jak wiek pacjenta, jego stan ogólny i choroby towarzyszące, a także stopień zaawansowania nowotworu oraz występujące zaburzenia molekularne. Pacjentom, u których zdiagnozowano mutacje w genach *EGFR*, *ALK*, *PD-L1* oraz *ROS1* większość wytycznych zaleca stosowanie terapii celowanej odpowiedniej dla ich zaburzeń molekularnych. Najnowsze wytyczne (NCCN 2018, ESMO 2018, ASCO 2017) uwzględniają również diagnostykę mutacji w genie *BRAF* i zalecają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w przypadku obecności tej mutacji. Wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018 zalecają zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej lub drugiej linii leczenia - w zależności kiedy zidentyfikowano mutację *BRAF*. Wytyczne ASCO 2017 zalecają stosowanie ocenianej interwencji w drugiej lub trzeciej linii leczenia. U pozostałych pacjentów tj. bez wykrytej mutacji w pierwszej linii leczenia systemowego proponowana jest chemioterapia składająca się z pochodnej platyny (preferowana jest cisplatyna) w skojarzeniu z lekiem III generacji, takim jak winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed czy docetaksel lub z etopozydem. W drugiej linii u pacjentów w dobrym stanie ogólnym według polskich wytycznych można rozważyć zastosowanie monoterapii docetakselem lub pemetreksedem (w przypadku nowotworu o histologii innej niż płaskonabłonkowa) oraz erlotynibem i kryzotylinibem. W przypadku zastosowania terapii pemetreksedem w pierwszej linii jedyną opcją w drugiej linii jest docetaksel. Terapia celowana erlotynibem lub kryzotylinem może być stosowana jedynie u chorych ze stwierdzoną odpowiednio mutacją w genie *EGFR* lub rearazacją genu *ALK* (PTOK 2014). Pacjentom w złym stanie sprawności lub z utrwalonymi powikłaniami po leczeniu systemowym jako drugą linię leczenia można zaoferować jedynie najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) (ESMO 2018, NCCN 2018, PTOK 2014). Na BSC składa się leczenie przeciwbólowe, radioterapia paliatywna, badania obrazowe oraz leczenie objawowe.

W poniższej tabeli (Tab. 8) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zawarte w zidentyfikowanych wytycznych.

Tab. 8. Przegląd rekomendowanych interwencji w niedrobnokomórkowym raku płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Stopień zaawansowania nowotworu	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (Polska)	Stopień I i II oraz wybrani chorzy w stopniu IIIA (bez cechy N2)	Pierwotna doszczętna resekcja mięszu płucnego - lobektomia, rzadko pneumonektomia (gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia) + usunięcie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia
	Stopień I i II nieresekcyjny	Radykalna konformalna radioterapia w dawce 66 - 76 Gy
	Obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1, T2) bez przerzutów, nieresekcyjny	Stereotaktyczna radioterapia
	Guz w stopniu zaawansowania pl - pIIIA	Radioterapia pooperacyjna o dawce 55 - 65 Gy z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej (zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych)- niezalecana w przypadku doszczętnego usunięcia guza

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Organizacja, rok (kraj/region)	Stopień zaawansowania nowotworu	Rekomendowane interwencje
	Stopień II i IIIA	Chemioterapia pooperacyjna (3 - 4 cykle cisplatyny w skojarzeniu z winorelbina) - tylko u pacjentów w dobrym stanie z pełną rekonwalescencją po operacji
	IIIA i IIIB nieresekcyjny	Radioterapia o założeniach radykalnych lub radiochemioterapia (cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina, docetakselem, paklitakselem lub gemcytabina) - tylko u pacjentów w dobrym stanie z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych
	IV uogólniony	Charakter wyłącznie paliatywny, chemioterapia (cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina, docetakselem, paklitakselem, pemetrekselem lub gemcytabina) lub inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib), radioterapia lub leczenie objawowe w zależności od cech molekularnych nowotworu, preferencji chorego i wpływu na jakość życia
ESMO 2018 (Europa)	Zaawansowany bez mutacji	Pembrolizumab w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1. W innym przypadku pembrolizumab/pemetrekselem/atezolizumab w połączeniu z chemioterapią na bazie platyny lub cisplatyna/karboplatyna w skojarzeniu z winorelbina, docetakselem, paklitakselem lub gemcytabina
	Zaawansowany z mutacją <i>EGFR</i>	Gefitynib +/- bewacyzumab, erlotynib +/- bewacyzumab, afatynib, dakomytynib, ozymertynib lub gefitynib + karboplatyna + pemetrekselem
	Zaawansowany z rearanżacją <i>ALK</i>	Kryzotynib, alekrynib, cerytynib lub birgatynib
	Zaawansowany z rearanżacją <i>ROS1</i>	Cerytynib
	Zaawansowany z mutacją <i>BRAF</i>	Dabrafenib + trametynib
SIGN 2014 (Szkocja)	I, II resekcyjny, wybrani pacjenci w stopniu IIIA	Doszczętna resekcja mięszu płuc, wideotorakoskopia, u wybranych pacjentów adjuwantowa radioterapia lub chemioterapia (przy niecałkowitym usunięciu guza)
	I, II nieresekcyjny	Radykalna radioterapia
	III	Radykalna radioterapia (54 Gy w 36 dawkach w ciągu 12 dni),
	IV uogólniony	Chemioterapia (pochodne platyny), terapia celowana dla pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> , leczenie paliatywne
	Po progresji	Docetaksel, erlotynib, pemetrekselem,
NCCN 2018a, NCCN 2018b - wersja dla pacjentów (USA)	I, II resekcyjny	Doszczętna resekcja mięszu, adjuwantowa radioterapia lub chemioterapia lub reresekcja w przypadku obecności komórek nowotworowych w marginesie wycinka
	I, II nieresekcyjny	Radioterapia, radiochemioterapia
	III resekcyjny	Doszczętna resekcja mięszu, adjuwantowa radioterapia lub chemioterapia
	III nieresekcyjny	Radiochemioterapia, durwalumab
	IV uogólniony	

Organizacja, rok (kraj/region)	Stopień zaawansowania nowotworu	Rekomendowane interwencje
	Z mutacją <i>EGFR</i>	Erlotynib, afatynib, gefitynib, ozymertynib, dakometynib
	Z rearanżacją <i>ALK</i>	Alektynib, kryzotynib, cerytynib, birgatynib
	Z rearanżacją <i>ROS1</i>	Kryzotynib, cerytynib,
	Z ekspresją <i>PD-L1</i> w $\geq 50\%$ komórek	Pembrolizumab, Pembrolizumab + pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna, paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab + karboplatyna
	Z mutacją <i>BRAF V600</i>	Dabrafenib + trametynib
ASCO 2017 (USA)	IV uogólniony	
	Z mutacją <i>BRAF V600</i>	Dabrafenib +/- trametynib , atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab
	Z mutacją <i>EGFR</i>	Erlotynib, afatynib, gefitynib, ozymertynib
	Z rearanżacją <i>ALK</i>	Kryzotynib, cerytynib
	Z rearanżacją <i>ROS1</i>	Kryzotynib, standardowa chemioterapia na bazie platyny
	Z ekspresją <i>PD-L1</i> w $\geq 50\%$ komórek	Pembrolizumab, niwolumab lub atezolizumab
	Bez mutacji	cisplatyna/karboplatyna w skojarzeniu z winorelbina, docetakselem, paklitakselem lub gemcytabiną

2.2 Wybór populacji docelowej

Leczenie terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem dotyczy dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF V600* w pierwszej lub drugiej i kolejnych liniach leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem zawartym w Charakterystykach Produktów Leczniczych Tafinlar® oraz Mekinist® tj. leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF V600*. (ChPL dabrafenibu, ChPL trametynibu)

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dabrafenibu (Tab. 9) oraz trametynibu (Tab. 10). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego każdego z leków. (ChPL dabrafenibu, ChPL trametynibu)

Tab. 9. Charakterystyka ocenianej interwencji - Tafinlar®.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 28 kaps., 5909991078584, Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 120 kaps., 5909991078591, Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 28 kaps., 5909991078607, Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 120 kaps., 5909991078645.
Kod ATC i nazwa grupy	L01XE23 - Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Dabrafenib
Wnioskowane wskazanie	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w pierwszej lub drugiej i kolejnych liniach leczenia.
Dawkowanie	150 mg dwa razy na dobę
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne <i>BRAF</i> prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK).

Tab. 10. Charakterystyka ocenianej interwencji - Mekinist®.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Mekinist®, tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., 5909991141813, Mekinist®, tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., 5909991141851.
Kod ATC i nazwa grupy	L01XE25 - Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Trametynib
Wnioskowane wskazanie	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w pierwszej lub drugiej i kolejnych liniach leczenia.
Dawkowanie	2 mg raz na dobę
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 11 oraz Tab. 12 przedstawiono status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar®) oraz trametynibu (Mekinist®).

Tab. 11. Status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar®).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 sierpnia 2013 r., EMA, 29 marca 2017 r., EMA (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z skojarzeniu z trametynibem), 27 sierpnia 2018 r., EMA (leczenie adiuwantowe dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Tab. 12. Status rejestracyjny trametynibu (Mekinist®).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 czerwca 2014 r., EMA, 29 marca 2017 r., EMA (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z skojarzeniu z dabrafenibem), 27 sierpnia 2018 r., EMA (leczenie adiuwantowe dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Mechanizm działania

Dabrafenib (Tafinlar®)

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 1-3% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca. Najczęściej obserwowaną mutacją *BRAF* jest V600E. Dane niekliniczne wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy *BRAF* z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK).

Trametynib (Mekinist®)

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 (ERK). W nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu *BRAF*, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka *BRAF* i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia skuteczniejsze hamowanie szlaku.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

W Europie dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w monoterapii lub w skojarzeniu zostały zarejestrowane w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu *BRAF* V600,
- adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji,
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją genu *BRAF* V600. (ChPL dabrafenibu, ChPL trametynibu)

Wskazaniem do stosowania zarówno dabrafenibu (Tafinlar®), jak i trametynibu (Mekinist®) w monoterapii lub w skojarzeniu, zarejestrowanym przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) jest:

- nieoperacyjny czerniak lub czerniak z przerzutami z mutacją genu *BRAF* V600,
- adjuwantowe leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji,
- leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600,
- leczenie dorosłych pacjentów z anaplastycznym rakiem tarczycy z mutacją *BRAF* V600 i bez innych efektywnych opcji leczenia lokoregionalnego. (FDA dabrafenib, FDA trametynib)

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dabrafenib (Tafinlar®)

Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu *BRAF* V600 w guzie nowotworowym. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z NDRP z genem *BRAF* typu dzikiego lub z czerniakiem z genem *BRAF* typu dzikiego, dlatego nie należy stosować dabrafenibu w tych grupach pacjentów.

Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin. W przypadku pominięcia dawki trametynibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, dawkę trametynibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.

Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki dobowej. Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC).

Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom.

Trametynib (Mekinist®)

Leczenie trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu *BRAF* V600.

Zalecana dawka trametynibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki trametynibu należy ją przyjąć tylko, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin. W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny.

3.1.5 Przeciwwskazania

Dabrafenib (Tafinlar®)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Trametynib (Mekinist®)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Dabrafenib (Tafinlar®)

Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania dabrafenibu. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

Trametynib (Mekinist®)

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii trametynibem odnotowano jeden przypadek przypadkowego przedawkowania; pojedyncza dawka wynosiła 4 mg. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w następstwie tego przedawkowania. W badaniach klinicznych z leczeniem skojarzonym trametynibem i dabrafenibem 11 pacjentów zgłosiło przedawkowanie trametynibu (4 mg); nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

3.1.7 Działania niepożądane

Dabrafenib (Tafinlar®) i Trametynib (Mekinist®)

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w dwóch randomizowanych badaniach III fazy, 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy, a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy (Tab. 15).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka.

Bezpieczeństwo monoterapii dabrafenibem oceniono na podstawie 5 badań klinicznych, w których udział wzięło łącznie 578 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją *BRAF* V600 i leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 15\%$) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty (Tab. 13).

Bezpieczeństwo monoterapii trametynibem oceniono na podstawie danych 329 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją *BRAF* V600 leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi trametynibu (częstość występowania $\geq 20\%$) były wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i trądzikowe zapalenie skóry (Tab. 14).

Działania niepożądane wymienione poniżej (Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15) są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo - narządowych oraz częstości występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

- Bardzo często $\geq 1/10$,
- Często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- Niezbyt często od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
- Rzadko od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n=578).

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Brodawczak
	Często	Rak kolczystokomórkowy skóry
		Lojotokowe rogowacenie
		Włókniak starczy (brodawka starcza)
Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy	
	Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipofosfatemia Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
		Wymioty
		Biegunka
	Często	Zaparcia
Niezbyt często	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hiperkeratoza
		Lysienie
		Wysypka
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
	Często	Suchość skóry
		Świąd
		Rogowacenie słoneczne
		Zmiany skórne
		Rumień

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
		Reakcja nadwrażliwości na światło
	Niezbyt często	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
		Bóle mięśni
		Bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
		Zmęczenie
		Dreszcze
		Ostabienie
	Często	Objawy grypopodobne

Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię trametynibem (n=329).

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Wysypka krostkowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Obrzęk okołocodotowy
		Zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Odwarstwienie siatkówki
		Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
		Niedrożność naczyń żylnych siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
		Zaburzenia czynności lewej komory
		Bradykardia
	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok
	Często	Obrzęk limfatyczny
	Bardzo często	Kaszel

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność
	Często	Zapalenie płuc
	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha
		Nudności
		Wymioty
		Biegunka
		Zaparcia
	Suchość jamy ustnej	
Często	Zapalenie jamy ustnej	
Niezbyt często	Perforacja przewodu pokarmowego	
	Zapalenie okrężnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry
		Trądzikowe zapalenie skóry
		Świąd
		Wysypka
		Łysienie
	Często	Rumień
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Pęknięcia skóry
		Spierzchnięcie skóry
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Obrzęki obwodowe
		Gorączka
	Często	Zapalenie błony śluzowej
		Astenia
		Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej	

Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (n= 1076).

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
Wysypka krostkowa		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry
		Brodawczak
		Brodawka łojotokowa
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny
Włókniaki starcze		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
		Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
Hiperglikemia		
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Zaburzenia widzenia
		Obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
Odwarstwienie siatkówki		
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
		Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha
		Nudności
		Wymioty

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
		Biegunka
		Zaparcia
	Często	Suchość jamy ustnej
		Zapalenie jamy ustnej
	Niezbýt często	Zapalenie trzustki
		Zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry
		Świąd
		Wysypka
		Zaczerwienienie
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry
		Rogowacenie starcze
		Nocne poty
		Nadmierne rogowacenie
		Lysienie
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Zmiany skórne
		Nadmierne pocenie się
		Zapalenie tkanki podskórnej
		Pęknięcia skóry
Reakcja nadwrażliwości na światło		
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
		Ból mięśni
		Ból w kończynie
		Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbýt często	Niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Dreszcze
		Ostabienie
		Obrzęki obwodowe
		Choroba grypopodobna
	Gorączka	
	Często	Zapalenie błony śluzowej
		Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
		Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie zarówno dabrafenibem, jak i trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dabrafenib (Tafinlar®)

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tafinlar® należy omówić to z lekarzem. Lekarz musi wiedzieć, jeśli:

- pacjent ma chorobę wątroby,
- pacjent ma lub miał kiedykolwiek chorobę nerek.

Lekarz może pobrać krew w celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekiem Tafinlar®, jeśli pacjent miał nowotwór inny niż NDRP lub czerniak, ponieważ zastosowanie leku Tafinlar® może zwiększyć ryzyko rozwoju innych nowotworów zlokalizowanych w skórze lub w miejscu innym niż skóra.

Przed przyjęciem leku Tafinlar® w skojarzeniu z trametynibem należy podać lekarzowi następujące informacje, jeśli:

- u pacjenta występują problemy z sercem, takie jak niewydolność serca lub problemy dotyczące rytmu serca,
- u pacjenta występują choroby oczu, w tym niedrożność żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność żył siatkówki) lub obrzęk oka, który mógł być spowodowany zablokowaniem odpływu płynów (chorioretinopatia),
- u pacjenta występują choroby płuc lub problemy z oddychaniem, w tym trudności w oddychaniu, którym często towarzyszy suchy kaszel, duszność i uczucie zmęczenia,
- u pacjenta występują lub występowały jakiegokolwiek zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak zapalenie uchyłków (zapalenie kieszonek znajdujących się w okrężnicy) lub przerzuty do przewodu pokarmowego.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

U niektórych pacjentów przyjmujących Tafinlar® występują inne objawy, które mogą być ciężkie. Pacjent musi wiedzieć o ważnych objawach, na które należy zwrócić uwagę w trakcie stosowania tego leku. Niektóre z tych objawów (krwawienie, gorączka, zmiany skórne i problemy z oczami) są po krótkce opisane poniżej.

Krwawienie

Przyjmowanie leku Tafinlar® razem z trametynibem może powodować poważne krwawienie, w tym krwawienie do mózgu, do układu pokarmowego, do płuc i do innych narządów i może prowadzić do śmierci. Objawy krwawienia obejmują:

- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia,
- obecność krwi w kale lub czarne stolce,
- obecność krwi w moczu,
- ból brzucha,
- kaszel / krwawe wymioty.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Gorączka

Przyjmowanie leku Tafinlar® lub w skojarzenia leku Tafinlar® z trametynibem może spowodować gorączkę, chociaż jest ona bardziej prawdopodobna w przypadku leczenia skojarzonego. W niektórych przypadkach u osób z gorączką może wystąpić niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy lub inne objawy.

W razie wystąpienia temperatury ciała większej niż 38,5°C w trakcie stosowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Choroby serca

Tafinlar® może powodować zaburzenia pracy serca lub nasilać istniejące choroby serca u pacjentów stosujących Tafinlar® razem z trametynibem.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca. Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia lekiem Tafinlar® razem z trametynibem lekarz przeprowadzi badania, aby sprawdzić, czy serce pacjenta pracuje prawidłowo. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma wrażenie: kołatania, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca lub odczuwa zawroty głowy, zmęczenie, oszołomienie, skrócenie oddechu lub ma obrzęki nóg. Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

Zmiany na skórze mogące wskazywać na wystąpienie nowego raka skóry

Lekarz zbada skórę pacjenta przed rozpoczęciem stosowania tego leku i będzie to robił regularnie w trakcie leczenia. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie zauważenia jakichkolwiek zmian skórnych w trakcie stosowania tego leku lub po zakończeniu leczenia.

Problemy z oczami

Lekarz powinien zbadać oczy pacjenta w trakcie stosowania tego leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia zaczerwienienia i podrażnienia oczu, niewyraźnego widzenia, bólu oka lub innych zmian widzenia w trakcie leczenia. Tafinlar®

w skojarzeniu z trametynibem (Mekinist®) może wywoływać problemy z oczami, w tym ślepotę. Lek Tafinlar® nie jest zalecany, jeśli pacjent miał kiedykolwiek zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia następujących objawów podczas leczenia: niewyraźnego widzenia, utraty wzroku lub innych zmian widzenia, kolorowych punktów w polu widzenia lub efektu halo (widzenie niewyraźnych obwódek wokół przedmiotów). Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

Problemy z wątrobą

Tafinlar® w skojarzeniu z trametynibem (Mekinist®) może powodować problemy z wątrobą, które mogą przekształcić się w poważne choroby takie jak zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, co może być śmiertelnie niebezpieczne. Lekarz będzie okresowo monitorował stan pacjenta. Do objawów świadczących o możliwych zaburzeniach czynności wątroby należą:

- utrata apetytu,
- nudności,
- wymioty,
- ból brzucha,
- żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczką),
- ciemne zabarwienie moczu,
- swędzenie skóry.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Ból mięśni

Tafinlar® w skojarzeniu z trametynibem może powodować rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów:

- ból mięśni,
- ciemne zabarwienie moczu spowodowane uszkodzeniem nerek.

W razie konieczności lekarz może zdecydować o okresowym lub trwałym przerwaniu leczenia.

Perforacja żołądka lub jelit

Przyjmowanie leku Tafinlar® w skojarzeniu z trametynibem może zwiększyć ryzyko powstania perforacji w ścianie jelita. Należy jak najszybciej poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha.

Trametynib (Mekinist®)

Gdy trametynib (Mekinist®) jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu. Dodatkowe informacje

dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji *BRAF V600*.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). Przypadki cuSCC można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z niestabilnymi i/lub objawowymi przerzutami do mózgu lub małą liczbą płytek krwi (<75 000) nie zostało ustalone, ponieważ pacjenci z tymi zaburzeniami zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory

W trakcie leczenia trametynibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji *New York Heart Association*, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia.

U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. 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.

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki. Częstość występowania i nasilenie

gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym. U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi modyfikacji dawki dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia trametynibem, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) /zapalenie płuc

W badaniu fazy III u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametynibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W badaniach MEK115306 i MEK116513 odpowiednio u <1% (2/209) i 1% (4/350) pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem rozwinęło się zapalenie płuc lub ILD.

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Jeśli trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia, gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametynibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczówki.

Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebyłym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości.

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulisty. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Wysypka

W badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 25% pacjentów w badaniach MEK115306 i MEK116513 z leczeniem skojarzonym trametynibem z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie trametynibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie trametynibu lub leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

Niewydolność nerek

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zakrzepica żył głębokich (DVT) / Zatorowość płucna (PE)

Gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej,

obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Należy zachować ostrożność stosując trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem leków o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest refundowana w [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] we wskazaniu leczenie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600.

Obecnie w Polsce terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest refundowana w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym (stopień IIIC) lub uogólnionym (stopień IV) czerniakiem z mutacją *BRAF* V600.”

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem uzyskała też pozytywną Opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Opinia 20/2018 z dnia 12 lipca 2018 roku) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i może być finansowana w ramach RDTL (RDTL).

3.2.1 Warunki refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Wnioskuje się o dostępność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją *BRAF* V600 w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny. (Tab. 16, Tab. 18). Projekt programu lekowego zamieszczono w aneksie 8.2.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 28 kaps., 5909991078584 - [REDACTED] Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 120 kaps., 5909991078591 - [REDACTED] Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 28 kaps., 5909991078607 - [REDACTED] Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 120 kaps., 5909991078645 - [REDACTED] Mekinist®, tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., 5909991141851 - [REDACTED] Mekinist®, tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., 5909991141813 - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib, 1157.0, Trametynib.
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 w pierwszej lub drugiej i kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu leczenia chemioterapią.
---	--

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w ramach programu lekowego.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Wnioskuje się o wprowadzenie finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w postaci tabletek i kapsulek doustnych w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Preparaty Tafinlar® i Mekinist® są obecnie refundowane w ramach grup limitowych 1136.0 Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib oraz 1157.0 Trametynib. W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej wnioskowanej terapii.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) nie była oceniana przez AOTMiT w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 (wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym).

Natomiast, AOTMiT dokonała oceny terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Szczegóły tej oceny przedstawiono w rozdziale poniżej.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem była oceniana przez AOTMiT w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka. Ponadto monoterapia dabrafenibem była oceniana przez AOTMiT we wskazaniu: leczenie chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie *BRAF*. Szczegóły powyższych ocen przedstawiono w Tab. 24 w aneksie 8.2.

Odnaleziono 33 wcześniejsze oceny AOTMiT dotyczące finansowania technologii we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10: C34). Opinie Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT zamieszczono w aneksach 8.4 oraz 8.5.

3.2.4 Ratunkowy dostęp do technologii lekowych

W czerwcu 2018 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar® i Mekinist® we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją *BRAF* V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (RDTL opracowanie)

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów oraz aktualne wytyczne praktyki klinicznej analitycy AOTMiT za odpowiedni komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ratunkowym leczeniu raka gruczołowego płuca uznali najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*). Nie odnaleziono jednak żadnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo omawianej terapii z BSC. Oceny zasadności finansowania leków Tafinlar® i Mekinist® w powyższym wskazaniu dokonano na podstawie badania niekontrolowanego, do którego włączono 3 kohorty pacjentów - kohortę A w której pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią podawano dabrafenib

w monoterapii, kohortę B w której pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią podawano dabrafenib i trametynib oraz kohortę C w której pacjentom podawano dabrafenib i trametynib jako pierwszą linię leczenia. Wyniki każdej z kohort przedstawiono w oddzielnych publikacjach: odpowiednio Planchard 2016a, Planchard 2016b, Planchard 2017. (RDTL opracowanie)

Zdania ekspertów na temat wpływu mutacji *BRAF* w gruczolowym raku płuca na rokowania pacjentów są podzielone. Część badań wskazuje na różnice w 3-letnim przeżyciu całkowitym pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczolowym płuca w zależności od występującej mutacji - mutacja *BRAF* - 23,6%, mutacja *EGFR* - 38,1%, a mutacja *KRAS* - 12,8%. W badaniu French National Cancer Institute także wykazano różnice w medianie przeżycia całkowitego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca - u pacjentów z mutacją *BRAF* wyniosła ona 13,8 miesiąca, a u pacjentów z mutacją *KRAS* 11,7 miesiąca. Ze względu na heterogeniczność grup konieczne jest jednak prowadzenie dalszych badań w celu wyjaśnienia wpływu mutacji *BRAF* na rokowania pacjentów. Opinie niektórych ekspertów zaprzeczają wpływowi mutacji *BRAF* na rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, natomiast potwierdzają, że wprowadzenie terapii celowanej dla tych pacjentów, powinno poprawić jakość życia pacjentów i u części z nich doprowadzić do ustąpienia objawów choroby, takich jak kaszel, ból czy duszność. (opinie eksperckie - RDTL opracowanie, Baik 2017)

9 lipca 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w przypadku obecności mutacji *BRAF* po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Decyzję uzasadniono wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. 12 lipca 2018 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała pozytywną opinię w sprawie finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w przypadku obecności mutacji *BRAF* po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Decyzję uzasadniono wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego, bezpieczeństwem terapii oraz rekomendacją stosowania dabrafenibu i trametynibu przez najnowocześnie wytyczne NCCN 2018 i ASCO 2017. (RDTL)

W konsekwencji pozytywnego rozpatrzenia wniosku o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. Wezwanie wynika z zapisów określonych w art. 47f ust 4. ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938).

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. 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/>,
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada - <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

W wyniku przeszukiwania powyższych stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono trzy oceny negatywne dla refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Agencje HAS i CADTH wydały negatywne oceny ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych. Agencja SMC wydała negatywną ocenę (z automatu) ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego. NICE jest w trakcie wydawania opinii, jednak aktualnie prace zostały zawieszono. AWMSG wstrzymało się od wydania oceny.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, 2016 (Rekomendacja NICE)	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.	Praca nad rekomendacją została zawieszona 27 września 2018 roku.
CADTH, 2017 (Rekomendacja CADTH)	Terapia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600 po wcześniejszej chemioterapii.	Ocena negatywna. Brak wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na porównanie terapii z dostępnymi metodami leczenia (immunoterapia, chemioterapia). Terapia dabrafenibem i trametynibem nie jest kosztowo efektywna w porównaniu do dostępnych opcji leczenia.
SMC, 2017 (Rekomendacja SMC)	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.	Ocena negatywna (z automatu, ze względu na niezłożenie wniosku refundacyjnego). Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lekiem nie złożył wniosku refundacyjnego dotyczącego tego wskazania do SMC.
AWMSG 2017, (Rekomendacja AWMSG)	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.	Brak oceny. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lekiem nie złożył wniosku dotyczącego tego wskazania do AWMSG.
HAS 2018	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.	Ocena negatywna. Brak wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na uzasadnienie finansowania publicznego.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600, ze środków publicznych nie jest refundowana żadna substancja. We wskazaniu leczenia raka płuca (ICD10: C34), w katalogu chemioterapii, znajduje się 19 refundowanych substancji. Pacjenci z rakiem płuca mogą być także włączeni do jednego z dwóch programów lekowych.

3.2.6.1 Programy lekowe

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach dwóch programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)”. Leki dostępne w ramach tych programów lekowych, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w Tab. 20.

3.2.6.1.1 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)

W ramach programu pacjenci włączani są do leczenia jednym z 6 dostępnych leków, w zależności od charakterystyki molekularnej nowotworu oraz linii leczenia.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia pierwszej lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) **erlotynibem** lub **gefitynibem** (mutacja w genie *EGFR*) są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu,
- obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, stosowanego z powodu zaawansowania nowotworu) **ozymertynibem** (mutacja T790M w genie *EGFR*) są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu,
- progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie *EGFR*,
- obecność mutacji T790M w genie *EGFR*,
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia przy wykorzystaniu substancji czynnej **kryzotynib** (w pierwszej oraz druga lub trzecia linii leczenia) są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka,
- rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia,
- obecność rearanżacji w genie *ALK* na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* lub sekwencjonowania nowej generacji z wykorzystaniem zwalidowanego testu,
- progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapii),
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia pierwszej linii **pembrolizumabem** (ekspresja *PDL1* \geq 50%) są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca,
- obecność ekspresji *PDL1* w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263,
- wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP o typie płaskonabłonkowym do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowania nowotworu) **niwolumabem** (niezależnie od stopnia ekspresji *PDL1* w raku płaskonabłonkowym) oraz **atezolizumabu** w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji *PDL1*) są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym,
- wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii zawartymi w treści programu lekowego oraz kryteriami wyłączenia z programu, m.in. powiększenie się istniejących zmian o min. 20% lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

3.2.6.1.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem **afatynibu** są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu,
- potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania (z wyłączeniem chemioterapii uzupełniającej).

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii zawartymi w treści programu lekowego oraz kryteriami wyłączenia z programu, m.in. progresja choroby, pogorszenie stanu pacjenta lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

Głównymi kryteriami kwalifikowania dorosłych chorych na NDRP do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem **nintedanibu** są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka,
- zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
- lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii zawartymi w treści programu lekowego oraz kryteriami wyłączenia z programu, m.in. progresja choroby, pogorszenie stanu pacjenta lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

3.2.6.2 Chemioterapia

Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii w Polsce w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34) refundowane są następujące substancje: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Docetaxelum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Gemcytabinum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Lanreotidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Octreotidum, Paclitaxelum, Pemetreksed, Topotecanum (doustnie, wstrzyknięcie), Vincristinum oraz Vinorelbinum (Tab. 21).

Tab. 20. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu raka płuca (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Wysoko ść limitu finanso wania	Poziom odpłatno ści
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	59099910 83397	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	59099910 83434	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	59099910 83465	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Atezolizuma bum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml	1 fiol.	05902768 001167	1183.0, Atezolizumab	20714,27	21749,98	21749,98	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	59099910 04484	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	20543,97	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	59099910 04507	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	25679,96	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	59099903 34278	1085.0, Erlotinib	6588,00	6917,40	6917,40	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.	59099903 34285	1085.0, Erlotinib	8208,00	8618,40	8618,40	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.	59099903 34261	1085.0, Erlotinib	1965,60	2063,88	2063,88	bezpłatny
Gefitynibum	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	59099907 17231	1087.0, Gefitynibum	6561,00	6889,05	6889,05	bezpłatny
Nintedanibu m	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	120 kaps.	59099912 03894	1178.0, Nintedanib - 2	12528,00	13154,40	13154,40	bezpłatny
Nintedanibu m	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	60 kaps.	59099912 03887	1178.0, Nintedanib - 2	6264,00	6577,20	6577,20	bezpłatny
Nintedanibu m	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	60 kaps.	59099912 03900	1178.0, Nintedanib - 2	9396,00	9865,80	9865,80	bezpłatny
Nivolumabu m	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	59099912 20518	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	59099912 20501	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	50004560 12058	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	14146,65	bezpłatny
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.	50004560 12065	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	28293,30	bezpłatny
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	59015493 25126	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	bezpłatny

Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34). (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny
Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	bezpłatny
Cyclophosphamidum							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny
Docetaxelum							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
Doxorubicinum							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	bezpłatny
Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny
Gemcitabinum							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. po 2000 mg	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	bezpłatny
Lanreotidum							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem	5909991094614	1026.0, analogi somatostatyny	4447,02	4669,37	4669,37	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	zabezpieczającym + igła						
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,50	2810,50	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3557,83	3735,72	3735,72	bezpłatny
Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	1611,36	1691,93	1691,93	bezpłatny
Methotrexatum							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatny
Mitomycinum							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. po 20 mg	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	77,11	bezpłatny
Octreotidum							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. po 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	2268,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3736,80	3923,64	3923,64	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,30	5503,30	bezpłatny
Paclitaxelum							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	bezpłatny
Pemetreksedum							
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	5909991253806	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 50 ml	5909991253820	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 25 ml	5909991253813	1034.0, Pemetreksed	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	1034.0, Pemetreksed	302,40	317,52	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	1034.0, Pemetreksed	2376,00	2494,80	2494,80	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	1034.0, Pemetreksed	1512,00	1587,60	1474,20	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	5909991258573	1034.0, Pemetreksed	556,20	584,01	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 25 ml	5909991258597	1034.0, Pemetreksed	2781,00	2920,05	1474,20	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	1034.0, Pemetreksed	378,00	396,90	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5909991289409	1034.0, Pemetreksed	1944,00	2041,20	1474,20	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	1034.0, Pemetreksed	432,00	453,60	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	1034.0, Pemetreksed	2160,00	2268,00	1474,20	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	5907626706079	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 100 ml	5907626706093	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	5907626706086	1034.0, Pemetreksed	1890,00	1984,50	1474,20	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	5909991270407	1034.0, Pemetreksed	324,00	340,20	294,84	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 25 ml	5909991270414	1034.0, Pemetreksed	1620,00	1701,00	1474,20	bezpłatny
Topotecanum							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1458,00	1530,90	1530,90	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	72,36	75,98	73,71	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	144,72	151,96	147,42	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	289,44	303,91	294,84	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Vincristini sulfas							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny
Vinorelbinum							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	bezpłatny

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	bezpłatny

4 Komparator

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Skojarzona terapia dabrafenibem i trametynibem jest według polskich ekspertów klinicznych, a także europejskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF*. Zgodnie z informacją zawartą w opracowaniu AOTMiT dotyczącym zastosowania wnioskowanej technologii w ramach RDTL, nowa wersja polskich wytycznych PTOK, będąca obecnie w fazie przygotowań, uwzględni leczenie analizowanej grupy pacjentów **terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem**. (RDTL opracowanie)

Innymi niż powyższa terapia technologiami zalecanymi w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca z mutacją *BRAF* V600 są wg wytycznych immunoterapia (pembrolizumabem, niwolumabem lub atezolizumabem) oraz wemurafenib/dabrafenib w monoterapii - stosowane w przypadku nietolerancji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. **Leki stosowane w immunoterapii oraz inne leki terapii celowanej** nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, co uniemożliwia dostęp pacjentów do takiego leczenia (patrz rozdz. 3.2.6).

W związku z powyższym, do zidentyfikowania potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej terapii poszukiwano danych dotyczących rutynowej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z potwierdzoną mutacją *BRAF*.

Źródłem informacji w tym zakresie jest francuskie, ogólnonarodowe prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej przez French National Cancer Institute (Barlesi 2016). Dane z badania Barlesi 2016 stanowią jedyne wiarygodne źródło informacji dotyczących realnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów o charakterystyce zgodnej z populacją docelową niniejszego wniosku (patrz Rozdz. 2.1.5.).

Zgodnie z dostępnymi danymi z fransuskiego badania kohortowego, w pierwszej linii leczenia NDRP ze zdiagnozowaną mutacją *BRAF* **dominującą terapią jest schemat lekowy z pemetrekselem (35% pacjentów)**. Drugą spośród najczęściej stosowanych terapii jest najlepsza terapia wspomagająca (33% pacjentów). Pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane znacznie rzadziej (<15%), dlatego nie zostały przyjęte w niniejszej analizie jako terapie opcjonalne (patrz rozdz. 2.1.5, Ryc. 5 (A)).

Zgodnie z dostępnymi danymi z fransuskiego badania kohortowego, w drugiej linii leczenia NDRP ze zdiagnozowaną mutacją *BRAF* **dominującą terapią jest najlepsza terapia wspomagająca (57% pacjentów)**, natomiast **druga spośród najczęściej stosowanych terapii (15%) zawiera taksany (docetaksel)**. Pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane marginalnie (<10%), dlatego nie zostały przyjęte w niniejszej analizie jako terapie opcjonalne (patrz rozdz. 2.1.5, Ryc. 5 (B)).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym komparatorem dla omawianej terapii skojarzonej w pierwszej linii leczenia jest **schemat lekowy z pemetrekselem**, a w drugiej lub kolejnych liniach leczenia komparatorami będą **najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)** lub **monoterapia docetakselem**.

4.2 Charakterystyka komparatora

4.2.1 Pemetreksed

Opis pemetreksedu na podstawie ChPL Pemetrexed Accord® (ChPL Pemetreksed).

Nazwa międzynarodowa	Pemetreksed
Nazwa handlowa	Pemetrexed Accord®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01BA04 (cytostatyki, analogi kwasu foliowego)
Postać	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Dawka	500 mg/m ² powierzchni ciała
Droga podania	Wlew dożylny
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18 styczeń 2016 r.
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6 ^a planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
Wskazania	<ul style="list-style-type: none">• Niedrobnokomórkowy rak płuca,• Złośliwy międzybłoniak opłucnej.

4.2.1.1 Dawkowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to pemetreksed w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii na bazie platyny, zalecana dawka to 500 mg/m² powierzchni ciała pemetreksedu w monoterapii.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, kobiety karmiące piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

4.2.1.3 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania pemetreksedu były: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka..

4.2.1.4 Przedawkowanie

Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia lub kwasu foliowego.

Objawy przedawkowania obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych.

4.2.2 BSC

Charakterystyka przyjętego komparatora czyli najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej nie jest dokładnie zdefiniowana ani ustandaryzowana. Van Cutsem i współpracownicy w swoim badaniu zdefiniowali BSC jako najlepszą opiekę paliatywną z wyłączeniem środków przeciwnowotworowych. Z kolei Jassem i współpracownicy BSC zdefiniowali jako leczenie, które ma na celu maksymalizację jakości życia pacjenta bez stosowania konkretnego schematu przeciwnowotworowego. To leczenie zawierało antybiotyki, środki przeciwbólowe i przeciwwymiotne, transfuzję krwi, wsparcie żywieniowe oraz wspomagające zabiegi w obrębie organu objętego nowotworem. Wykluczono operacje, immunoterapie, hormonalne terapie przeciwnowotworowe, chemioterapie systemowe oraz radioterapie (oprócz paliatywnych). Lester i współpracownicy zebrali informacje na temat BSC podawanej pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium IIIb/IV). Najczęściej na BSC składała się terapia lekami przeciwbólowymi, zarówno opioidowymi jak i nieopiodowymi, antybiotykami oraz kortykosteroidami. Dodatkowo w miarę potrzeb leczono biegunki lub zaparcia. Podawano również antydepresanty i tlen. Przeprowadzono transfuzje oraz paliatywne radioterapie. Część pacjentów wymagała terapii oddechowej oraz specjalnymi środkami odżywczymi.

W ankietach dostarczonych przez zleceniodawcę dotyczących najlepszej terapii podtrzymującej zebranych wśród klinicystów wymienione są stosowane leki oraz realizowane badania u chorych z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym (Ankieta NDRP 2018; 8.6). Wśród leków i zabiegów stosowanych w ramach BSC wymienia się:

- Leki przeciwbólowe (paracetamol, diklofenak, dihydrokodeina, morfina),
- Radioterapię paliatywną,
- Tomografię komputerową,
- Badanie RTG,
- Scyntyografię,
- USG,
- Badanie rezonansem magnetycznym.

4.2.3 Docetaksel

Opis docetakselu na podstawie ChPL Taxotere® (ChPL Docetaxel).

Nazwa międzynarodowa	Docetaksel
Nazwa handlowa	Taxotere®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01CD02 (Taksoidy)
Postać	Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Dawka	75 mg/m ² powierzchni ciała
Droga podania	Wlew dożylny
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27 listopad 1995 r.
Podmiot odpowiedzialny	Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja
Wskazania	<ul style="list-style-type: none">• Rak piersi,• Niedrobnokomórkowy rak płuca,• Rak gruczołu krokowego,• Gruczolakorak żołądka,• Rak głowy i szyi.

4.2.3.1 Dawkowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii na bazie platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² powierzchni ciała docetakselu w monoterapii.

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, z obniżoną liczbą neutrofili (poniżej 1 500 komórek/mm³) lub z ciężką niewydolnością wątroby.

4.2.3.3 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa docetakselu został przeanalizowany na podstawie wielu badań klinicznych, gdzie stosowano docetaksel w monoterapii oraz w różnych schematach chemioterapii w różnych wskazaniach.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia, niedokrwistość, łysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

4.2.3.4 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum, które należy podać w przypadku przedawkowania docetakselu. Jeżeli dojdzie do przedawkowania pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, na którym możliwe jest kontrolowanie funkcji życiowych. Jeżeli dojdzie do przedawkowania docetakselu to mogą się nasilić działania niepożądane. Do głównych konsekwencji przedawkowania należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania należy jak najszybciej podać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów.

4.2.3.5 Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej. Punktami końcowymi, które zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej są:

- odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa wg RECIST v 1.1),
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych. Szczegółowe dane dla efektów zdrowotnych zamieszczono w analizie klinicznej.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 22) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

We wstępnym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań randomizowanych. Odnaleziono jedno nierandomizowane badanie kliniczne II fazy BRF113928, w którym pacjentów włączano do 3 kohort.

W ramach **kohorty A** przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii dabrafenibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600. Kohorta A nie kwalifikuje się do przeglądu.

W ramach **kohorty B** oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600 po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii pochodnymi platyny (co najmniej druga linia leczenia).

Natomiast w ramach **kohorty C** przeprowadzono ocenę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Kohorta B zostanie włączona do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Kohorta C zostanie włączona do analizy bezpieczeństwa.

Wyniki każdej z kohort zostały przedstawione w oddzielnych publikacjach: Planchard 2016a, Planchard 2016b, Planchard 2017. Do badanych kohort zakwalifikowano odpowiednio 84, 57 oraz 36 pacjentów. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjmowano odpowiedź pacjentów na leczenie zdefiniowaną jako odsetek pacjentów, u których potwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w pierwszej lub drugiej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600. Komparatorem dla omawianej terapii skojarzonej w pierwszej linii leczenia jest chemioterapia na bazie pemetreksedu, a w drugiej i kolejnych liniach leczenia - BSC lub monoterapia docetakselem.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 w pierwszej linii leczenia lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na solach platyny (co najmniej II linia leczenia). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, terapia byłaby dostępna bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejących grup limitowych 1136.0 Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib oraz 1157.0 Trametynib, w ramach programu lekowego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600
Interwencja (I)	Stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametynibem (2 mg, raz dziennie)
Komparator (C)	Pierwsza linia leczenia: schemat chemioterapii oparty na pemetreksedzie Druga i dalsza linia terapii: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub docetaksel
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa),• przeżycie wolne od progresji choroby,• czas trwania odpowiedzi na leczenie,• przeżycie całkowite,• bezpieczeństwo.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją,• badania kohortowe,• badania jednoramienne,• w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.

8 Aneks

8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 31.10.2018 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

8.2 Projekt programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

8.3 Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii dabrafenibem i/lub trametynibem w czerniaku złośliwym

Tab. 24. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii dabrafenibem i/lub trametynibem w czerniaku złośliwym.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku</p>	<p>Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib), kaps. twarde 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej inhibitorem <i>BRAF</i> i MEK nie jest efektywne kosztowo w porównaniu z monoterapią inhibitorem <i>BRAF</i> z wartością ICUR wynoszącą 243 tys. PLN (1 445 tys. PLN bez RSS) dla porównania z dabrafenibem oraz 270 tys. PLN (1 704 tys. PLN bez RSS) dla porównania z wemurafenibem w wariancie podstawowym. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS, wykazała wzrost kosztów dla płatnika publicznego w perspektywie 2 letniej o 12,2 mln PLN w pierwszym roku finansowania i o 21,4 mln PLN w drugim roku finansowania.</p> <p>Nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem <i>BRAF</i>, u których doszło do progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar® i Mekinist® w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okresu obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaslepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitorem <i>BRAF</i> jest wręcz wątpliwa.</p> <p>Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości prognozy opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami. W analizie nie przedstawiono wariantu uwzględniającego rzeczywiste ceny komparatorów. Ponadto, analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku uwzględnienia wartości przeżycia całkowitego z dolnego zakresu przedziału ufności, nastąpiłby znaczny wzrost wartości ICUR - nawet o 230%. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach o 70,7 mln zł i 125,9 mln zł, a w przypadku uwzględnienia RSS o 12,2 mln zł i 21,4 mln zł. Należy podkreślić, że z uwagi na nieuwzględnienie rzeczywistych cen komparatorów oraz niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może być znacznie wyższy.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 216/2014 z dnia 7 lipca 2014 roku</p>	<p>Leczenie zaawansowanego czerniaka terapią dabrafenibem</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar® we wskazaniu: leczenie chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie <i>BRAF</i>.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie z komparatorem - wemurafenibem, które nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na przeżycie całkowite, czas przeżycie wolnego od progresji choroby oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź. Wykazano lepszy profil bezpieczeństwa w przypadku terapii dabrafenibem.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Tafinlar® w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Na podstawie wyników uzyskanych z można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu.</p>

8.4 Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Tab. 25. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2018 z dnia 8 października 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” - I linia leczenia</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” - I linia leczenia.</p> <p>Alektynib jest lekiem, który powinien być wykorzystywany w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP, u których wykryto obecności rearanżacji ALK. Wszystkie odnalezione rekomendacje (NICE 2018, SMC 2018 i CADTH 2018) odnoszą się pozytywnie do stosowania i finansowania leku Alecensa w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP. Należy jednak podkreślić, że wszystkie wymienione rekomendacje zwracają również uwagę na znaczne koszty tej terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe). Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 95/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” - III linia leczenia</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., kod EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” - III linia leczenia.</p> <p>Alektynib jest lekiem, który powinien być dostępny w III linii leczenia pacjentów z NDRP u których wykryto rearanżację ALK. Wydano dotychczas 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBS 2017 i CADTH 2018) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+, leczonych wcześniej kryzotynibem. W obu podkreślono, że istotnym problemem jest wysoki koszt terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Xalkori (kryzotynib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, kod EAN: 5909991004484; • kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, kod EAN: 5909991004507, <p>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowanie leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady zapisy programu powinny uwzględniać możliwość potwierdzenia występowania rearanżacji w genie <i>ROS-1</i> za pomocą zwalidowanych nowoczesnych testów innych niż FISH (np. techniki qRT-PCR lub metody immunohistochemicznej).</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2017 i 74/2017 z dnia 10 lipca 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Xalkori (crizotinibum) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (crizotinibum), kapsułki twarde, 200 mg i 250 mg, 60 kapsulek twarde, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego dopracowanie w zakresie (...). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p>Prezes agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde 250 mg, 60 kapsulek twarde, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek twarde, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Kaytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Kaytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Tagrisso, ozymetrynib, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymetrynibu (ICD-10 C34.0)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymetrynib), tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., kod EAN 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymetrynibu (ICD-10 C34.0)”.</p>	<p>Prezes Agencji nie roekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso, ozymetrynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., • Tagrisso, ozymetrynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł. <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymetrynibu (ICD-10 C34.0)”.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu ozymetrynibu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność ozymetrynibu, co jest założeniem niepewnym biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 i 34/2017 z dnia 11 lipca 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C34)”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, • Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 10 kwietnia 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501 w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, 9/2016 i 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Vargatef (nintedanib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991203894, Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203900, Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203887, we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, • Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, • Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2015, 94/2015 i 95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Tarceva, erlotynib, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tarceva (erlotynib), tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261, Tarceva (erlotynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278, Tarceva (erlotynib), tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; • leczenie dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, <p>w ramach istniejącego programu lekowego i istniejącej grupy limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do programu lekowego. Rada Przejrzystości nie zgłasza też uwag do zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarceva, erlotynib, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261; • Tarceva, erlotynib, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278; • Tarceva, erlotynib, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285, <p>stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; • w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, <p>z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0, Erlotinib pod warunkiem dalszego obniżenia ceny oraz pod warunkiem oceny efektów zdrowotnych po dwóch latach stosowania terapii.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 298/2014 i 299/2014 z dnia 13 października 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Alimta 100 mg, Pemetrexed, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C34.0)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alimta 100 mg (pemetrexed), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 100 mg, kod EAN 5909990080205, Alimta 500 mg (pemetrexed), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 500 mg, kod EAN 5909990009664, we wskazaniu: w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C34.0)”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka 100mg, kod EAN 5909990080205 Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiolka 500mg, kod EAN 5909990009664 <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C34.0)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2014, 162/2014 i 163/2015 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Giotrif, afatinib, w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C34.0)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif 20 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083397, Giotrif 30 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083434, Giotrif 40 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083465, we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej cenie, odpowiadającej innym terapiom finansowanym ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP, (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 20 mg, EAN 5909991083397; Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 30 mg, EAN 5909991083434; Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 40 mg, EAN 5909991083465; jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C34.0)” w odrębnej grupie limitowej, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 i 181/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34).</p> <p>Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, EAN 5909991004507, Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, EAN 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), realizowanym w ramach programu lekowego.</p> <p>Kryzotynib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego, niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w który, nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia.</p> <p>Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetakselem a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. EAN 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).</p> <p>Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2012, 103-2012 i 104/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 92/2012, 93/2012 i 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334261, EAN: 5909990334278, EAN: 5909990334285) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278, Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Jednocześnie przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib (Tarceva)” (w drugiej linii leczenia)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva) erlotynib” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan tak zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcijnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 38/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty końcowe lepiej niż aktualnie stosowane technologie. Jest również nieefektywna kosztowo. Z tego powodu świadczenie nie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane. W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest erlotynib.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniu do skuteczności leczenia karboplatyną/ paklitaksellem oraz docetaksellem brak jest różnic, bądź są one niewielkie (na korzyść gefitynibu wyłącznie u pacjentów z mutacją EGFR) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo dostępne badania dotyczą innej populacji chorych, o innej sprawności, nie ustalono również kryterium typu histologicznego gruczolakoraka, który miałby być leczony gefitynibem.</p>

Dabrafenib (Tafinlar[®]) i trametynib (Mekinist[®]) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.	Erlotynib (Tarceva) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	<p>Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium III/IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii oraz w szczególności rekomenduje nieumieszczanie tego preparatu w wykazach leków refundowanych.</p> <p>Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej (badanie Shepherd 2005), w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (dwa miesiące). Uzyskanie takiego efektu klinicznego wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami (koszt dodatkowego roku życia ok. 270 tys. zł, koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości ok. 630 tys. zł), zdecydowanie przekraczającymi akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.</p>	Brak.

8.5 Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące usunięcia świadczenia dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z listy leków refundowanych

Tab. 26. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące usunięcia świadczenia dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z listy leków refundowanych.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 234/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 184/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C34, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C34, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Brak naukowych dowodów, uzasadniających stosowanie ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Ewerolimus ma naukowo potwierdzoną wartość w leczeniu chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki, ale przenoszenie wspomnianych obserwacji na nowotwory oskrzela i płuca z cechami neuroendokrynności nie jest uzasadnione.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak naukowych dowodów, uzasadniających stosowanie ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Ewerolimus ma naukowo potwierdzoną wartość w leczeniu chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki, ale przenoszenie wspomnianych obserwacji na nowotwory oskrzela i płuca z cechami neuroendokrynności nie znajduje uzasadnienia.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 110/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10 C34.9 i C49.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rada uznaje, że doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest znacząco mniej kardiotoksyczna od samej doksorubicyny, jej stosowanie nie zmienia ocenianych wskazań, ale jej zastosowanie w dedykowanych badaniach klinicznych Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9 oraz C49.2.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem).</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii nie jest zasadne, z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem). Nie odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych, które bezpośrednio odnoszą się do zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 87/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.</p> <p>Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 45/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca / oskrzela, nieokreślonym.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczające granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nieokreślone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 130/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie streptozycyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozycyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9, C16.9, C18.9, C34.3”.</p> <p>Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozycyny w nowotworach neuroendokrynnych przelyku, żołądka, okrężnicy, płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10: C15.9, C16.9, C18.9, C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokrynne typy mikroskopowe guza) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozycyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozycyny stanowić mogą w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>	<p>Prezes rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania streptozycyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3)</p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dane, uzyskane z nielicznego piśmiennictwa, dotyczące zastosowania streptozycyny w ocenianych wskazaniach nie potwierdzają jej skuteczności. Dostępne doniesienia wskazują, że streptozycyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w tych wskazaniach niezadowalający odsetek odpowiedzi na leczenie i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dodatkowo dostępne są alternatywne terapie do stosowania streptozycyny, w postaci schematów chemioterapii opartych o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 147/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80.</p> <p>Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 146/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73.</p> <p>Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 31/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p>W zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaksel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia.</p> <p>Wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ponadto docetaksel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p>W zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w drugiej linii leczenia)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania docetakselu w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest dość dobrze udokumentowana. Rozpatrywana terapia jest zalecana przez wszystkie ważne organizacje onkologiczne i finansowana w wielu krajach. Na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych wskazują również wnioski z oceny opłacalności. Lek ten ma jednak dużo działań niepożądanych a jego finansowanie - podobnie jak innych terapii stosowanych w leczeniu raka płuca - wiąże się ze znacznymi wydatkami z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego, w ocenie Rady, celowe jest przeniesienie tej substancji czynnej do programu zdrowotnego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Docetaksel jest skuteczny w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 33/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w pierwszej linii leczenia)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w pierwszej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej finansowanie produktu leczniczego pemetreksed w cenie zaproponowanej przez producenta, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, spowoduje poprawę efektywności kosztowej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca tym preparatem, nie sprowadzając jej jednak poniżej progu dla technologii efektywnych kosztowo. Za finansowaniem przemawia, przede wszystkim, utrwalone miejsce pemetreksedu stosowanego w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem w wielu rekomendacjach klinicznych i związane z tym oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego „leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż po uwzględnieniu nowej, zaproponowanej przez producenta ceny produktu leczniczego pemetreksed, zasadne jest finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)”, w ramach programu zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zmiana warunków cenowych spowodowała, iż stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest efektywne i użyteczne kosztowo w NDRP wielkokomórkowym (w porównaniu do schematu gemcytabina z cisplatyną), a w populacji z NDRP gruczolowym wartość ICER zbliżyła się do przyjętego progu opłacalności. Ponadto, rekomendacje kliniczne wskazują, iż pemetreksed jest interwencją stosowaną w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem o ugruntowanej pozycji i umieszczenie go w programie terapeutycznym spełni oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w drugiej linii leczenia)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup badania RCT porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetaksel w II linii leczenia w podgrupie chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano, natomiast, takiego zysku w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Uzasadnia to zastosowanie leku w podgrupie chorych, którą określa program terapeutyczny. Wykazano też lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki) w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksel. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu nowych propozycji cenowych leku, w porównaniu z efektywnością kosztową ocenianą w oparciu o aktualne ceny produktu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup randomizowanego badania klinicznego (RCT) porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetaksel w II linii leczenia w subpopulacji chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano natomiast takiego efektu w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Wykazano również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki), w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksel. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu propozycji cenowych przyjętych przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *BRAF* V600 – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 35/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Prezesa AOTM</p>	<p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w terapii podtrzymującej)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w terapii podtrzymującej) z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>W opinii Rady pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doborem chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją, jednakże, zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja PTO zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doborem chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją jednakże zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu, jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym, jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Onkologicznego zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.</p>

8.6 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Mekinist®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 – analiza problemu decyzyjnego

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Spis rycin

Ryc. 1. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzyskania rozpoznania morfologicznego raka płuca. Źródło: Szczeklik 2016.	12
Ryc. 2. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004 - 2015. (opracowanie własne na podstawie KRN 2018).....	18
Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004 - 2015. (opracowanie własne na podstawie KRN 2018).....	18
Ryc. 4. Schemat postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Źródło: Szczeklik 2016.....	22
Ryc. 5. Leki stosowane w pierwszej (A) i drugiej (B) linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w populacji ogólnej i u pacjentów z mutacją <i>BRAF</i> w ogólnonarodowym, francuskim badaniu kohortowym prowadzonym przez French National Cancer Institute (opracowano na podstawie Barlesi 2016).	23

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wg ICD-10.....	10
Tab. 2. Kategorie systemu TNM - cecha T (guz pierwotny) według UICC 2017.....	13
Tab. 3. Kategorie systemu TNM - cecha N (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) według UICC 2017.....	14
Tab. 4. Kategorie systemu TNM - cecha M (przerzuty odległe) według UICC 2017.	14
Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca według UICC 2017.....	14
Tab. 6. Stopnie złośliwości raka płuca według Szczeklik 2016.	15
Tab. 7. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce.	16
Tab. 8. Przegląd rekomendowanych interwencji w niedrobnokomórkowym raku płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.....	24
Tab. 9. Charakterystyka ocenianej interwencji - Tafinlar®.	27
Tab. 10. Charakterystyka ocenianej interwencji - Mekinist®.	27
Tab. 11. Status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar®).....	28
Tab. 12. Status rejestracyjny trametynibu (Mekinist®).....	28
Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n=578).	32
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię trametynibem (n=329).	33
Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (n=1076).	35
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.	44
	44
Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.....	44
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.	47
Tab. 20. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu raka płuca (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r.).....	53
Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34). (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.04.2019 r.)	55
Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	74
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	76
Tab. 24. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii dabrafenibem i/lub trametynibem w czerniaku złośliwym.	81
Tab. 25. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.	83
Tab. 26. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące usunięcia świadczenia dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z listy leków refundowanych.	95



Piśmiennictwo

Ankieta NDRP
2018



ASCO 2017

Guideline on Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Therapy Updated
<https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/guideline-stage-iv-non-small-cell-lung-cancer-therapy-updated> dostęp 25.07.2018

AWA Keytruda
2017

Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf dostęp 20.07.2018 r.

AWA Xalkori 2017

Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)". Analiza weryfikacyjna.
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf)

AWMSG 2017

<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2509> dostęp 31.10.2018

Baik 2017

Baik C, Myall N, Wakelee H. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *The Oncologist* 2017; 22(7):786-796.

Barlesi 2016

Barlesi F, MAzieres J, Merlio J, Debievre D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquetta I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier P, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol J, Sabourin J, Penault-Llorca F, Denis M, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranet J, Soria J, Zalcman G. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387:1415-1426.

ChPL dabrafenibu

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf dostęp 25.07.2018

ChPL trametynibu

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf dostęp 25.07.2018

ChPL
Pemetreksed

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf dostęp 15.05.2019

Dabrafenib
rejestracja EMA

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124# dostęp 25.07.2018

Dabrafenib
rejestracja FDA

<https://www.drugs.com/history/tafinlar.html> dostęp 25.07.2018

Didkowska 2017

Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2017.

ESMO 2018

Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018, 29; 192-237.

FDA dabrafenib	Ulotka leku z dnia 4.05.2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010lbl.pdf dostęp 25.07.2018
FDA trametyninib	Ulotka leku z dnia 4.05.2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114s009lbl.pdf dostęp 25.07.2018
GLOBOCAN	http://gco.iarc.fr/ dostęp 29.10.2018
HAS 2018	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2835407/fr/tafinlar-dabrafenib-en-association-a-mekinist-trametinib-inhibiteurs-de-la-proteine-kinase?xtmc=&xtcr=2 dostęp 30.10.2018
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). http://www.healthdata.org/data-tools dostęp 29.10.2018
Jassem 2008	Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III Trial of Pemetrexed Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Previously Treated Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma, 2008, <i>J Clin Oncol</i> 26:1698-1704.
Kris 2011	http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.18_suppl.cra7506 dostęp: 5.11.2018
KRN 2018	http://onkologia.org.pl/ dostęp 30.10.2018 r.
Kutkowska 2017	Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca - mutacje, celowane i skojarzone terapie. <i>Postepy Hig Med Dosw.</i> 2017; 71:431-445.
Lester 2013	Lester JF, Agulnik J, Akerborg O, et al. What constitutes best supportive care in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients?—Results from the lung cancer economics and outcomes research (LUCEOR) study. 2008, <i>Lung Cancer</i> 82: 128-135
NCCN 2018a	Ettlinger D et al. Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines Version 1.2019. <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology</i> . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf dostęp 30.10.2018
NCCN 2018b	NCCN guidelines for patients. Lung cancer. Non-small cell lung cancer. 2018 https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-nscl/ dostęp 25.07.2018
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10121 dostęp 31.10.2018
Onkonet.pl	http://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.php#menu1 dostęp 17.07.2018 r.
Planchard 2016a	Planchard D. et al. Dabrafenib in BRAF V600E-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single arm, Multicenter, Phase 2 Trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016; 17(5):642-650.
Planchard 2016b	Planchard D. et al. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 July ; 17(7): 984-993.
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. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18:1307-1316.
PTOK 2014	Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – aktualizacja na dzień 7.11.2014.
RDTL	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5561-103-2018-zlc dostęp 05.11.2018
RDTL opracowanie	Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametyninib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.18.2018.

Rekomendacja AWMSG	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2509 dostęp 27.07.2018
Rekomendacja CADTH	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_n_sclc_fn_rec.pdf dostęp 27.07.2018
Rekomendacja NICE	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10121 dostęp 27.07.2018
Rekomendacja Prezesa 2016	Rekomendacja nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r. Prezesa AOTMiT http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf dostęp 20.04.2018 r.
Rekomendacja SMC	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-05mg-2mg-film-coated-tablets-mekinist-nonsubmission-126417/ dostęp 27.07.2018
Rozporządzenie	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of lung cancer. A national clinical guideline. 2014.
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trametinib-05mg-2mg-film-coated-tablets-mekinist-nonsubmission-126417/ dostęp 31.10.2018
Stanowisko RP 2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_257_20160718_stanowisko_68_Tafinlar_50mg_28kaps_w_ref.pdf dostęp 20.04.2018 r.
Szczeklik 2016	Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2016. MP Kraków 2016
Tramety nib rejestracja EMA	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 dostęp 25.07.2018
Tramety nib rejestracja FDA	https://www.drugs.com/history/mekinist.html dostęp 25.07.2018
UICC 2017	Union for International Cancer Control. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours 8 th edition. Changes between the 7 th and 8 th editions. 2017.
Van Cutsem 2007	Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, 2007, J J Clin Oncol 25:1658-1664.
Zafar 2008	Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care, 2008
ZUS	http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasne-i-osob-ubezpieczonych-w-zus dostęp 29.10.2018
ZwrotnikRaka	https://www.zwrotnikraka.pl/mutacja-braf-genetyczny-slod-czerniaka/ dostęp 5.11.2018