



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tabrecta (capmatinib)
we wskazaniu:
nieoperacyjny nowotwór złośliwy
oskrzela i płuca z mutacją del14 MET

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.12.2020

Data ukończenia: 5 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIRC	niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. Blinded, Independent Review Committee)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
KAP	kapmatynib
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MET	przejście mezenchymalno-nabłonkowe (ang. mesenchymal-epithelial transition);
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba pacjentów
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-1)
PD-L1	ligand dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-1 ligand)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby ang. progression free-survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	10
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	11
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
7. Wskazanie dowodów naukowych	16
7.1. Opis metodyki.....	16
7.2. Opis włączonych badań	16
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	16
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	18
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	24
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 25	25
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	25
9. Kluczowe informacje i wnioski	26
10. Źródła.....	31
11. Załączniki.....	32
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	33
11.3. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2020-07-10
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1902.2020.1.KW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2020 r., poz. 944).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.07.2020 r., znak: PLD.45340.1902.2020.1.KW (data wpływu do AOTMiT 10.07.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- **Tabrecta (kapmatynib), tabletki á 200 mg**

we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.

Z uwagi na zastosowanie ww. produktu leczniczego w przebiegu choroby onkologicznej, Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o pilne rozpatrzenie zlecenia.

Pacjent wnioskuje o 6 opakowań po 56 tabletek produktu leczniczego na 3 miesiące kuracji.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz.944). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie uzupełniających danych dotyczących produktu leczniczego Tabrecta (tj. m. in. danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach). Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Tabrecta otrzymano dnia 22.07.2020 r. (pismo znak: PLD.45340.1902.2020.3.KW). W odpowiedzi, Minister Zdrowia informuje, iż we wskazaniu nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET nie było sprowadzanych innych niż Tabrecta, *Capmatinib*, tabletki á 200 mg, produktów leczniczych. Tym samym dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację w ww. wskazaniu. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej: <https://www.empr.com/druk/tabrecta/> cena 30 tabletek wskazanego produktu leczniczego wynosi 4 914 USD, co daje 18 918,90 zł (kurs waluty z dnia 22 lipca 2020 r.).

3. Problem zdrowotny

Definicja

Wnioskowane wskazanie: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

Rak płuca rozwija się centralnie - w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) - lub obwodowo.

Raki gruczołowe występują częściej w obwodowych częściach płuc. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności - w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej.

Obowiązująca od 2015 roku klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wprowadziła - w porównaniu z poprzednią wersją z 2011 roku - zmiany, spośród których największe znaczenie mają:

- nowy podział raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczność wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań immunohistochemicznych (IHC) oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- zalecenie rozpoznawania raka wielkokomórkowego wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- połączenie w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynej.

Badania IHC należy wykonywać z wykorzystaniem panelu typowego dla różnicowania raka gruczołowego (TTF1, *thyroid transcription factor*) i płaskonabłonkowego (p40 lub p63).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Zaburzone przekazywanie sygnałów przez kinazę tyrozynową receptora MET jest często spotykana w szerokim zakresie nowotworów złośliwych. Zwiększona aktywność kinazy MET wywołuje bardzo zróżnicowany zestaw kaskad sygnałowych, powodując pleiotropowy wpływ na komórki nowotworowe, w tym przeżycie, proliferację, przerzuty i lekooporność. Zidentyfikowano kilka mechanizmów, dzięki którym szlak MET zostaje nieprawidłowo aktywowany w raku. W niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) z typem dzikim genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), sporadyczny przyrost kopii genu MET jest wykrywany w około 1–4% nowo zdiagnozowanych przypadków. Amplifikacja MET jest również powiązana z nabytą opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI), opisywaną w 5–26% przypadków, niezależnie od obecności mutacji T790M. Mutacja genetyczna to kolejny sposób aktywacji szlaku MET. Wśród nich znalazły się mutacje zakłócające miejsca akceptora lub dawcy składowania, prowadzące do pominięcia (ang. skipping) egzonu 14 MET, który koduje miejsce wiązania CBL zidentyfikowane w pierwotnie resekwansowanym NSCLC. Te zdarzenia genomowe prowadzą do funkcjonalnej aktywacji receptora MET poprzez stabilizację i opóźnioną internalizację. Takie zmiany w miejscu składowania genu obejmujące ekson 14 (METex14) są wykrywane nawet w 3% NDRP.

Źródło: PTOK 2019, Schuler 2020

Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultant Krajowego w dz. onkologii klinicznej, docelowa populacja leczona kapmatynibem wyniesie około 100 chorych rocznie.

Według dr n. med. Wiesława Bala, Konsultant Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, obecność mutacji METex14 stwierdza się u ok. 2% chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca (w NDRP od 0,9% do 3,0%). Zdaniem eksperta leczenie kapmatynibem można zastosować w populacji o liczebności 100-150 pacjentów.

Źródło: PTOK 2019, opinia Bal

Rokowanie

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie - podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie - podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach *EGFR* i *ALK* nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie. Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*), która jest związana z masą nowotworu.

Według dr n. med. Wiesława Bala, Konsultant Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, dla NDRP w III nieoperacyjnym lub w IV stopniu zaawansowania z obecnością mutacji METex14 na podstawie wyników badań, czas odpowiedzi na leczenie to średnio 12 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych i 9 miesięcy u chorych wcześniej leczonych, a umieralność to ok. 25% chorych leczonych w ciągu roku.

Źródło: PTOK 2019, opinia Bal

3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych oraz innych źródeł

Ekspert / Źródło danych	Oszacowanie
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	„(...) około 100 chorych rocznie (...)”.
Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	„(...) Do leczenia ostatecznie zakwalifikowanych ok. 100-150 chorych rocznie”.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Tabrecta (kapmatynib) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ulotki dla produktu leczniczego Tabrecta dostępnego na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków¹. Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym kapmatynibu.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Tabrecta, tabletki á 200 mg
Kod ATC	brak danych
Substancja czynna	Kapmatynib
Mechanizm działania	Kapmatynib jest inhibitorem kinazy, który celuje w MET, w tym zmutowany wariant wytwarzany przez pominięcie egzonu 14. Pominięcie egzonu 14 MET skutkuje powstaniem białka z brakującą domeną regulatorową, która zmniejsza jego negatywną regulację, prowadząc do zwiększonej dalszej sygnalizacji MET. Kapmatyn b hamował wzrost komórek nowotworowych napędzany przez zmutowany wariant MET bez egzonu 14 w klinicznie osiągalnych stężeniach i wykazał aktywność przeciwnowotworową w mysich modelach heteroprzeszczepów nowotworów pochodzących z ludzkich guzów płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia egzonu 14 MET lub amplifikacji MET. Kapmatynib hamował fosforylację MET wyzwalaną przez wiązanie czynnika wzrostu hepatocytów lub przez amplifikację MET, a także fosforylację białek sygnałowych w dalszej części łańcucha oraz proliferację i przeżycie zależnych od MET komórek nowotworowych.
Wnioskowane wskazanie	Nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.
Wskazania zarejestrowane²	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją MET ekson14 skipping potwierdzoną z pomocą testu zarejestrowanego przez FDA. Wskazano, że lek został zarejestrowany w przyspieszonej procedurze na podstawie wyników dla ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Dalsze podtrzymanie rejestracji leku w tym wskazaniu może być zależne od wyników dalszych badań.
Dawkowanie	Rekomendowana dawka to 400 mg podawane doustnie dwa razy dziennie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	06.05.2020 r., USA
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936 (dystrybutor)
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Tabrecta (kapmatynib) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

¹ Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf dostęp dnia: 31.07.2020 r.

² Wskazania zarejestrowane w USA

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do dwóch ekspertów klinicznych o przygotowanie opinii dotyczących stosowania leku Tabrecta w ocenianych wskazaniach. Otrzymano dwie opinie, które zostały włączone do niniejszego opracowania.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania produktu leczniczego Tabrecta w ocenianym wskazaniu

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
„Wartość kapmatynibu została potwierdzona w badaniach prospektywnych (np. badanie II fazy GEOMETRY), które wykazały możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi u około 70% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją del14 MET poprzednio nie poddawanych systemowemu leczeniu oraz około 40% wśród osób wcześniej leczonych. Długość odpowiedzi wynosiła 10-11 miesięcy. Należy podkreślić, że niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o niewielkiej chemiowrażliwości”.	„Wartość kapmatynibu nie została potwierdzona w badaniach z losowym doborem chorych, których wyniki są najbardziej wiarygodnym dowodem naukowym (mutacje del14 MET dotyczą 3-4% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca – przeprowadzenie badań jest trudne, aczkolwiek nie jest całkowicie niewykonalne). Dodatkową okolicznością jest fakt, że kapmatynib posiada rejestrację u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją del14 MET jedynie w USA”.	„Stosowanie kapmatynibu powinno być finansowane po określeniu populacji chorych (...) oraz ograniczeniu liczby ośrodków do najbardziej doświadczonych”.
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie)		
„1. Skuteczne leczenie chorych na zaawansowanego raka płuca z mutacją METex14 2. Niewielka grupa chorych – stosunkowo niewielkie koszty 3. Wysoka skuteczność leczenia”.	„1. Trudności z właściwym oznaczeniem mutacji – konieczność zapewnienia dostępu do laboratoriów wykorzystujących zwalidowane metody 2. wysoka cena leku (zapewne) 3. stosunkowo skąpe dane kliniczne – rejestracja FDA na podstawie badania II fazy”.	„Z uwagi na stosunkowo małą grupę chorych na raka płuca (z mutacją METex14) wnioskowana technologia powinna być refundowana. Warunkiem jest zapewnienie odpowiedniej diagnostyki molekularnej w akredytowanych laboratoriach”.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie	„Wszystkie – wymienione wyżej – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.	„Wymieniono objawy i skutki zaawansowanej choroby nowotworowej w tym raka płuca w stadium rozsiewu”.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – www.nccn.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO) – www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniu 13.07.2020 r. odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworu płuca: amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 roku (NCCN), europejskie European Society for Medical Oncology z 2019 roku (ESMO) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 roku (PTOK).

W związku z rozpatrywanym wskazaniem (nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET) w opisie odnalezionych wytycznych skupiono się na wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z obecnością tej mutacji).

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wśród terapii celowanych/immunoterapii do zastosowania w pierwszej/kolejnej linii leczenia w zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca u pacjentów z mutacją MET ekson 14 skipping wymieniono kapmatynib i kryzotynib.

W wytycznych europejskich ESMO z 2019 roku wskazano, że wiele kohort oraz serii przypadków wykazuje aktualnie trwającą obiektywną odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej celowanych na MET (włączając w to: kryzotynib, kapmatynib i kabozantynib) wśród pacjentów z mutacją METex14. W rekomendacjach wskazano m.in., że: kryzotynib wykazał potencjalną kliniczną korzyść wśród pacjentów z NDRP oraz mutacją METex14, ale musi być to jeszcze potwierdzone [III, C].

W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną mutacją del14 MET, ani do stosowania kapmatynibu w ogóle.

Najważniejsze informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>W wytycznych przedstawiono terapie celowane lub immunoterapie w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku mutacji MET ekson 14 skipping jako pierwszą/kolejną linię leczenia zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kapmatynib, ✓ kryzotynib. <p><u>W wytycznych przedstawiono algorytm postępowania w przypadku zidentyfikowania u pacjenta niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją MET ekson 14 skipping:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zidentyfikowania tej mutacji jeszcze przed rozpoczęciem leczenia I linii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w I linii leczenia preferowany jest kapmatynib, a w niektórych okolicznościach przydatny może być kryzotynib, natomiast w przypadku progresji należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego (patrz niżej), lub ✓ w I linii leczenia należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego (patrz niżej), a w przypadku progresji należy zastosować kapmatynib (preferowany) lub kryzotynib (przydatny w niektórych okolicznościach), • w przypadku zidentyfikowania tej mutacji w trakcie trwania leczenia I linii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w I linii leczenia należy dokończyć planowane leczenie systemowe, włączając w to terapię podtrzymującą lub przerwać je i kontynuować leczenie kapmatynibem lub kryzotynibem, natomiast w przypadku progresji należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego (patrz niżej). <p><u>Postępowanie w raku gruczołowym / raku z dużych komórek / nieokreślonym niedrobnokomórkowym raku płuca (początkowa terapia systemowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 0-2: terapia systemowa (patrz: Terapia systemowa) -> ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku progresji i stanu sprawności 0-2: preferowane są inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego niwolumab [kategoria: 1] lub pembrolizumab [kategoria: 1] lub atezolizumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[kategoria: 1], natomiast innymi rekomendowanymi terapiami są docetaksel lub pemetreksed lub gemcytabina lub ramucirumab+docetaksel (w przypadku progresji: jeżeli stosowano inh bitor PD-1/PD-L1 zmiana na inny inhibitor PD-1/PD-L1 nie jest rekomendowana; jeżeli nie były stosowane wcześniej to opcje stanowią: stan sprawności 0-2 – niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, docetaksel [kategoria: 2B], pemetreksed [kategoria: 2B], gemcytabina [kategoria: 2B] lub ramucirumab+docetaksel [kategoria: 2B]; stan sprawności 3-4 – najlepsza opieka wspierająca lub udział w badaniu klinicznym),</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku progresji i stanu sprawności 3-4: najlepsza opieka wspierająca (ang. best supportive care), ✓ w przypadku odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej: 4-6 cykli ->ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku progresji: patrz postępowanie w przypadku progresji u pacjentów z progresją po leczeniu początkowym, ○ w przypadku odpowiedzi lub choroby stabilnej: kontynuować terapię podtrzymującą – bewacyzumab [kategoria: 1] lub pemetreksed [kategoria: 1] lub bewacyzumab+pemetreksed lub pembrolizumab+pemetreksed [kategoria: 1] lub atezolizumab i bewacyzumab [kategoria: 1], lub atezolizumab lub gemcytabina [kategoria: 2B] lub zmienić na terapię podtrzymującą pemetreksedem. Jeżeli nastąpi progresja choroby: patrz postępowanie w przypadku progresji u pacjentów z progresją po leczeniu początkowym, • stan sprawności 3-4: najlepsza opieka wspierająca (ang. best supportive care). <p><u>Postępowanie w raku płaskonabłonkowym (początkowa terapia systemowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 0-2: terapia systemowa (patrz: Terapia systemowa) -> ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku progresji i stanu sprawności 0-2: preferowane są inh bitory punktów kontrolnych układu odpornościowego niwolumab [kategoria: 1] lub pembrolizumab [kategoria: 1] lub atezolizumab [kategoria: 1], natomiast innymi rekomendowanymi terapiami są docetaksel lub gemcytabina lub ramucirumab+docetaksel (w przypadku progresji: jeżeli stosowano inhibitor PD-1/PD-L1 zmiana na inny inhibitor PD-1/PD-L1 nie jest rekomendowana; jeżeli nie były stosowane wcześniej to opcje stanowią: stan sprawności 0-2 – niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, docetaksel [kategoria: 2B], gemcytabina [kategoria: 2B] lub ramucirumab+docetaksel [kategoria: 2B]; stan sprawności 3-4 – najlepsza opieka wspierająca lub udział w badaniu klinicznym), ✓ w przypadku progresji i stanu sprawności 3-4: najlepsza opieka wspierająca (ang. best supportive care), ✓ w przypadku odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej: 4-6 cykli ->ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku progresji: patrz postępowanie w przypadku progresji u pacjentów z progresją po leczeniu początkowym, ○ w przypadku odpowiedzi lub choroby stabilnej: kontynuować terapię podtrzymującą – pembrolizumab lub gemcytabina [kategoria: 2B] lub zmienić na terapię podtrzymującą [kategoria: 2B] docetakselem. Jeżeli nastąpi progresja choroby: patrz postępowanie w przypadku progresji u pacjentów z progresją po leczeniu początkowym, • stan sprawności 3-4: najlepsza opieka wspierająca (ang. best supportive care). <p><u>Terapia systemowa dla raka zaawansowanego / przerzutowego (początkowa terapia systemowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku raka gruczołowego / raka z dużych komórek / nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 i brakiem przeciwwskazań do inh bitorów PD-1/PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed [kategoria: 1], ○ pembrolizumab/ cisplatyna/pemetreksed [kategoria: 1], ✓ innymi rekomendowanymi schematami są: <ul style="list-style-type: none"> ○ atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab [kategoria: 1], ○ atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą, ○ niwolumab+ipilimumab, ○ niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyna) ✓ w wytycznych wymieniono również szereg innych schematów u pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów PD-1/PD-L1, przydatnych w niektórych okolicznościach, • w przypadku raka gruczołowego / raka z dużych komórek / nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego u pacjentów ze stanem sprawności 2: <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna/pemetreksed, ✓ innymi rekomendowanymi schematami są: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą, ○ karboplatyna/docetaksel, ○ karboplatyna/etopozyd, ○ karboplatyna/gemcytabina, ○ karboplatyna/paklitaksel, ✓ w wytycznych wymieniono również szereg innych schematów, przydatnych w niektórych okolicznościach, • w przypadku raka płaskonabłonkowego u pacjentów ze stanem sprawności 0-1 i brakiem przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel [kategoria: 1], ○ pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą [kategoria: 1], ✓ innymi rekomendowanymi schematami są: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab+ipilimumab, ○ niwolumab+ipilimumab+paklitaksel+karboplatyna, ✓ w wytycznych wymieniono również szereg innych schematów u pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów PD-1/PD-L1, przydatnych w niektórych okolicznościach, • w przypadku raka płaskonabłonkowego u pacjentów ze stanem sprawności 2: <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą, ○ karboplatyna/gemcytabina, ○ karboplatyna/paklitaksel, ✓ innymi rekomendowanymi schematami są: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna/docetaksel, ○ karboplatyna/etopozyd, ✓ w wytycznych wymieniono również szereg innych schematów, przydatnych w niektórych okolicznościach. <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>ESMO, 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>W dokumencie wskazano, że wiele kohort oraz serii przypadków wykazuje aktualnie trwającą obiektywną odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej celowanych na MET (włączając w to: kryzotyn b, kapmatynib i kabozantyn b) wśród pacjentów z mutacją METex14.</p> <p><u>Wśród rekomendacji wskazano, że:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kryzotynib wykazał potencjalną kliniczną korzyść wśród pacjentów z NDRP oraz mutacją METex14, ale musi być to jeszcze potwierdzone [III, C]. <p>Komentarz analityków: należy zauważyć, że kapmatynib nie został zarejestrowany w Unii Europejskiej, a dodatkowo jego rejestracja w USA miała miejsce 06.05.2020 r.</p> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: <i>The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</p>
<p>PTOK, 2019 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz osierdzia.</p> <p>W wytycznych <u>nie odniesiono się</u> do leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną mutacją del14 MET.</p> <p>W wytycznych <u>nie odniesiono się</u> do leczenia kapmatynibem.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> nie dotyczy.</p>

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania leku Tabrecta w ocenianych wskazaniach.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej				
„Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny i winorelabin lub gemcytabiny”.	„Chemioterapia (...)”. Komentarz analityka Agencji: patrz kolumna pierwsza.	„Chemioterapia (...)”. Komentarz analityka Agencji: patrz kolumna pierwsza.	„Kapmatynib”.	„Chemioterapia (wytyczne przygotowane przed opublikowaniem wyników badań z kapmatynibem)”.
Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie)				
„Chemioterapia chorych 70% Immunoterapia chorych 5% Radioterapia chorych 80% Leczenie objawowe 15-20%”.	„Chemioterapia zostanie zastąpiona przez capmatynib u ok 70% chorych Radioterapia zostanie zastąpiona przez capmatynib u 0% chorych Leczenie objawowe zostanie zastąpione przez capmatynib u 0% chorych”.	„Leczenie objawowe”.	„Chemioterapia – jedyne dostępne leczenie (z wyjątkiem u chorych z ekspresją PDL1 – poniżej) Immunoterapia – u chorych z ekspresją PDL1 >50%”.	„U chorych z potwierdzoną ekspresją PD L1 >50% - immunoterapia (dostępna w Polsce) U pozostałych chorych: immunochemioterapia (nieдоступna w Polsce) lub chemioterapia (dostępna w Polsce)”.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tabrecta*, *capmatynib*.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapmatynibu.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta (kapmatynib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.

W opinii eksperta prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej w ocenianym wskazaniu obecnie w Polsce stosuje się chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i winorelabinu lub gemcytabiny.

W opinii eksperta dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie) w ocenianym wskazaniu obecnie w Polsce stosuje się chemioterapię (70% chorych), immunoterapię (5% chorych), radioterapię (80% chorych) oraz leczenie objawowe (15-20% chorych), przy czym dodatkowo w opinii jest wskazane, że w przypadku objęcia refundacją kapmatynibu, chemioterapia zostanie nim zastąpiona w 70%, natomiast radioterapia i leczenie objawowe nie zostanie nim zastąpione (0% chorych).

Spośród 3 odnalezionych wytycznych tylko jedne zostały opublikowane po rejestracji kapmatynibu przez FDA (amerykańskie NCCN z 2020 roku). Wskazują one, że u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją MET ekson 14 skipping w przypadku zidentyfikowania tej mutacji jeszcze przed rozpoczęciem leczenia I linii, w I linii preferowany jest kapmatynib, a w niektórych okolicznościach przydatny może być kryzotynib lub w I linii leczenia należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego (terapia systemowa lub najlepsza opieka wspierająca – terapię systemową w zależności od stanu sprawności i rodzaju nowotworu stanowią (preferowane): pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed lub karboplatyna/pemetreksed lub pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą lub karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą lub karboplatyna/gemcytabina lub karboplatyna/paklitaksel) – w przypadku zaobserwowania progresji choroby po kapmatynibie lub kryzotynibie należy rozważyć leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego, a w przypadku zaobserwowania progresji choroby po leczeniu wskazanym w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego należy rozważyć leczenie kapmatynibem (preferowany) lub kryzotynibem (przydatny w niektórych okolicznościach). Natomiast w przypadku zidentyfikowania tej mutacji w trakcie trwania leczenia I linii, w I linii leczenia należy dokończyć planowane leczenie systemowe, włączając w to terapię podtrzymującą lub przerwać je i kontynuować leczenie kapmatynibem i kryzotynibem, natomiast w przypadku progresji należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.U. Min. Zdr. z 2020 r., poz. 11) aktualnie ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze, natomiast we wskazaniu C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca refundowane są:

- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34): afatynib, alektynib, atezolizumab, cerytynib, kryzotynib, erlotynib, gefitynib, nintedanib, niwolumab, ozymertynib i pembrolizumab,

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekanium, winkrystyna oraz winorelabina.

Szczegóły zawiera załącznik 11.3.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu: 16.07.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z nieoperacyjnym nowotworem złośliwym oskrzela i płuca z mutacją del14 MET
Interwencja	Kapmatynib.
Komparator	Dowolny.
Punkty końcowe	Punkty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.
Rodzaj badania	Dowolny.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim.

7.2. Opis włączonych badań

Do opracowania włączono 3 badania:

- GEOMETRY mono-1: badanie eksperymentalne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania kapmatynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (mutacja MET Δ ex14 lub MET-amplified) (opisane w abstraktach: Wolf 2018, Wolf 2019, Heist 2019),
- NCT 01324479: badanie I fazy, otwarte, wielośrodkowe oceniające bezpieczeństwo i skuteczność kapmatynibu u pacjentów z guzami litymi opornymi na dotychczasowe leczenie lub w przypadku których nie ma aktualnego standardu opieki i których guzy mają rozregulowaną ścieżkę c-MET (opisane w publikacji pełnotekstowej Schuler 2020 i abstrakcie Schuler 2016)
- Wu 2018: badanie kliniczne, parasolowe, mające na celu ocenę aktywności przeciwnowotworowej, bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki m. in kapmatynibu wśród dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca m.in. z mutacją MET.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Opis badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Charakterystyka
GEOMETRY mono-1 (abstrakty konferencyjne: Wolf 2018, Wolf 2019, Heist 2019 oraz informacje zawarte na stronie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414139 , data dostępu	<ul style="list-style-type: none"> Badanie eksperymentalne II fazy, wielośrodkowe, wielokohortowe, nierandomizowane, interwencja: kapmatynib 400 mg podawany 2 razy dziennie, data odcięcia danych: 09.08.2018 r. (Wolf 2018), 08.11.2018 r. (Wolf 2019), 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca (jakakolwiek histologia) w stadium zaawansowania IIIB/IV, mutacja METΔex14 lub MET-amplified, pacjenci

Badanie	Metodyka	Charakterystyka
<p>28.07.2020 r.)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>15.04.2019 r. (Heist 2019).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG 0-1, • ALK-EGFR-wt, • dopuszczano udział osób z przerzutami do mózgu, • do kohorty 4 włączano pacjentów, dla których kapmatynib był 1-2 linią leczenia, • do kohorty 5b włączano pacjentów wcześniej nieleczonych, <p><u>Liczba pacjentów:</u> 97 os. (kohorta 4: 69 os., kohorta 5b: 28 os.) (w abstrakcie Wolf 2018: 94 os. (kohorta 4: 69 os., kohorta b: 25 os.).</p>
<p>NCT 01324479 (publikacja pełnotekstowa Schuler 2020, abstrakt konferencyjny: Schuler 2016 oraz informacje zawarte na stronie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01324479, data dostępu: 28.07.2020 r.)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie I fazy • otwarte • wieloośrodkowe • interwencja: kapmatynib 400 mg (tabletki) lub 600 mg (kapsułki) podawany 2 razy dziennie • mediana czasu leczenia: 10,4 tyg. • data odcięcia danych: 17.07.2017 r. (Schuler 2020), 28.09.2015 r. (Schuler 2016). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzenie dysregulacji c-MET na podstawie danych lokalnych lub wyników wstępnych przesiewowych badań molekularnych • Potwierdzona diagnoza guza łętego (m. in. zaawansowany rak niedrobnokomórkowy płuc) • Mierzalna zmiana. • Oporny na aktualnie dostępne leczenie lub brak dostępnych terapii. • 18 lat lub więcej. • Stan sprawności ECOG równy 0, 1 lub 2. • Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=4 (pacjenci z mutacją METex14)</p>
<p>Wu 2018 (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie eksperymentalne, parasolowe, • interwencja: m.in. kapmatynib 400 mg podawany 2 razy dziennie (u pacjentów z mutacją MET). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany nie drobnokomórkowy rak płuca, m.in. pacjenci z mutacją MET, • wiek: 18 lat i więcej, • stan sprawności wg ECOG 2 lub mniej, • niepowodzenie wcześniejszej terapii / brak kwalifikacji do chemioterapii, <p><u>Liczba pacjentów:</u> 66 os. (w tym 16 os. leczonych kapmatyn bem).</p>

7.3. Wyniki

7.3.1.1. Analiza skuteczności

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

❖ badanie GEOMETRY mono-1

Obiektywna odpowiedź na leczenie

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR) kapmatynibem (KAP) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. Blinded, Independent Review Committee, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 40,6% [28,9-53,1] pacjentów w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz u 67,9% [47,6-84,1] pacjentów w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Tabela 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie KAP oceniana przez BIRC (badanie GEOMETRY mono-1)

Publikacja (data odcięcia danych)	KAP - kohorta 4 ORR [95%CI], %	KAP - kohorta 5b ORR [95%CI], %
Heist 2019 (15.04.2019 r.)	40,6 [28,9-53,1]	67,9 [47,6-84,1]
Wolf 2019 (08.11.2018 r.)	39,1 [27,6-51,6]	71,4 [51,3-86,8]
Wolf 2018 (09.08.2018 r.)	39,1 [27,6-51,6]	72,0 [50,6-87,9]

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) kapmatynibem (KAP) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. Blinded, Independent Review Committee, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie KAP wyniosła 9,7 [5,55-12,98] miesiąca w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 11,1 [5,55-NE] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie KAP oceniana przez BIRC (badanie GEOMETRY mono-1)

Publikacja (data odcięcia danych)	KAP - kohorta 4 mediana DOR [95%CI], miesiące	KAP - kohorta 5b mediana DOR [95%CI], miesiące
Heist 2019 (15.04.2019 r.)	9,7 [5,55-12,98]	11,1 [5,55-NE]
Wolf 2019 (08.11.2018 r.)	9,72 [4,27-11,14]	8,41 [5,55-NE]
Wolf 2018 (09.08.2018 r.)	Dane niedojrzałe przy medianie okresu obserwacji: 5,6 miesiąca.	

Przeżycie wolne od progresji choroby

W 2 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free-survival, PFS) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. Blinded, Independent Review Committee, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 [4,17-6,97] miesiąca w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 9,7 [5,52-13,86] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez BIRC (badanie GEOMETRY mono-1)

Publikacja (data odcięcia danych)	KAP - kohorta 4 mediana PFS [95%CI], miesiące	KAP - kohorta 5b mediana PFS [95%CI], miesiące
Heist 2019 (15.04.2019 r.)	5,4 [4,17-6,97]	9,7 [5,52-13,86]
Wolf 2019 (08.11.2018 r.)	5,42 [4,17-6,97]	9,13 [5,52-13,86]

Wyniki leczenia u pacjentów z przerzutami do mózgu

W 2 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano dane dotyczące pacjentów z przerzutami do mózgu:

- Heist 2019: spośród 13 pacjentów z przerzutami do mózgu na początku trwania badania u 7 (54%) odnotowano odpowiedź wewnątrzczaszkową ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (w tym: 4 osoby z całkowitym cofnięciem się zmian w mózgu), a u 12 z nich osiągnięto kontrolę zmian w mózgu. Odpowiedź na przerzuty w mózgu była tak samo szybka jak odpowiedź ogólnoustrojowa (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2018: zaobserwowano wstępną aktywność kapmatynibu u pacjentów z przerzutami do mózgu.

❖ badanie NCT01324479

Schuler 2020

Spółród 31 możliwych do oceny próbek, czterech pacjentów z NDRP posiadało mutację METex14 i u wszystkich czterech stwierdzono zmniejszenie guza w zakresie od 14% do 83% (jedna CR, dwa PR, jedna SD) (Tabela poniżej).

Tabela 12. Najlepsza odpowiedź całkowita w ocenie badacza i niezależnej komisji BIRC w populacji pacjentów z mutacją METex14

	METex14, N=4
Ocena wg badacza	
Odpowiedź całkowita (CR)	1
Odpowiedź częściowa (PR)	2
Choroba stabilna (SD)	1
Progresja choroby (PD)	0
Nieznana	0
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), n (%), [95% CI]	3 (75) [19,4; 99,4]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%), (95% CI)	4 (100) [39,8; 100,0]
Ocena wg BIRC	
Odpowiedź całkowita (CR)	1
Odpowiedź częściowa (PR)	2
Choroba stabilna (SD)	1
Progresja choroby (PD)	0
Nieznana	0
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), n (%), [95% CI]	3 (75) [19,4; 99,4]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%), (95% CI)	4 (100) [39,8; 100,0]

Skróty: BIRC – zaślepiona niezależna komisja oceniająca (ang. blinded independent review committee), CDR - Wskaźnik kontroli choroby (ang. Disease control rate), CR - Odpowiedź całkowita (ang. Complete response), ORR - Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. Overall response rate), PD - Progresja choroby (ang. Progressive disease), PR - Odpowiedź częściowa (ang. Partial response), SD - Choroba stabilna (ang. Stable disease)

Czas wolny od progresji (PFS) u poszczególnych pacjentów zamieszczono w poniższej tabeli. Dane pochodzą z suplementu do publikacji *Schuler 2020*. PFS wyniósł od 3,0 miesiący do 18,6 miesiąca.

Tabela 13. Odsetek odpowiedzi oraz PFS u poszczególnych pacjentów z mutacją METex14.

Płeć pacjenta	Najlepsza odpowiedź	PFS [mies.]
Kobieta	Potwierdzona PR	6.9
Kobieta	SD	3.0*
Mężczyzna	Potwierdzona PR [#]	5.1
Mężczyzna	Potwierdzona CR	18.6

*Pacjent pozostawał w terapii przez dodatkowe 6 miesięcy po progresji choroby zgodnie z RECIST v 1.1 ze względu na przedłużoną korzyść kliniczną
[#]Pacjent miał niepotwierdzony PR, który przerwał leczenie przed potwierdzeniem PR
 Skróty: CR - Odpowiedź całkowita (ang. Complete response), PR - Odpowiedź częściowa (ang. Partial response), SD - Choroba stabilna (ang. Stable disease)

Schuler 2016

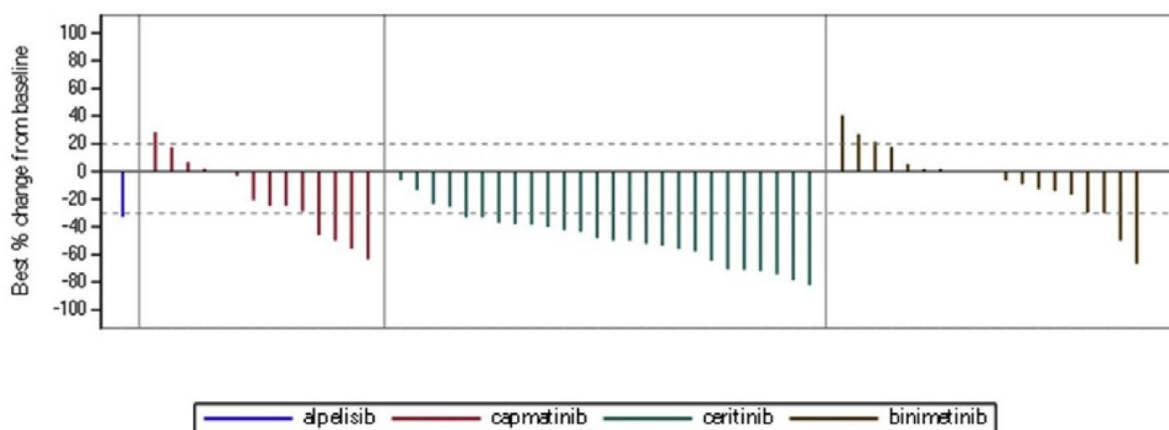
W publikacji podawano te same wyniki odnoszące się do skuteczności klinicznej, co w publikacji *Schuler 2020*.

❖ **badanie Wu 2018**

Do badania włączono 66 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (mediana wieku wyniosła 58 lat, 65,2% stanowili mężczyźni): 16 os. zostało poddanych leczeniu kapmatynibem. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano wśród 18,8% pacjentów.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

Best percentage change from baseline in sum of longest diameters



n = number of evaluable patients (patients with a baseline and at least one post-baseline assessment of target lesions based on investigator's assessment).

Evaluable patients, n/N (%): alpelisib, 1/2 (50); capmatinib, 14/16 (87.5); ceritinib, 26/26 (100); binimetinib, 19/22 (86.4).

Rycina 1. Najlepsza zmiana procentowa względem wartości początkowej w największej średnicy guza

7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

❖ **badanie GEOMETRY mono-1**

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wyników ze wszystkich 6 kohort w nim ocenianych:

- Heist 2019 (N=334): najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów: obrzęki obwodowe (41,6%), nudności (33,2%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (19,5%) oraz wymioty (18,9%). Najczęściej było to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2019 (N=315): najczęstsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 25% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,2%), nudności (43,2%) oraz wymioty (28,3%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości,
- Wolf 2018 (N=302): najczęstsze zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości i z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,0%), nudności (43,4%), wymioty (28,5%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24,5%), duszności (24,2%), obniżony apetyt (21,2%) oraz zmęczenie (20,9%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości.

❖ **badanie NCT01324479****Schuler 2016**

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia, niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: nudności (47%), wymioty (37%), obrzęki obwodowe (35%), zmniejszenie apetytu (33%) oraz zmęczenie (33%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości (niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: anemia, hipokalemia oraz zapalenie płuc (każde wystąpiło u 7% pacjentów).

Schuler 2020

Mediana czasu ekspozycji na leczenie kapmatynibem podawanym dwa razy dziennie wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 0,03-43,01). 73% pacjentów otrzymało >90% planowanej dawki kapmatynibu. Zdarzenia niepożądane wymagające zmniejszenia dawki leku lub przerwania jego podawania wystąpiły u 34 z 55 pacjentów (62%) i 19 pacjentów (35%) wymagało redukcji więcej niż jednej dawki leku. Zdarzenia niepożądane wymagające dyskontynuacji leczenia kapmatynibem wystąpiły u 11 pacjentów (20%). W 9 przypadkach (16% pacjentów) przerwano leczenie w związku z podejrzeniem zdarzeń niepożądanych.

W trakcie trwania obserwacji wszyscy z pacjentów doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów) były: nudności (60%), obrzęki obwodowe (46%), wymioty (40%), zmniejszenie apetytu (31%), zmęczenie (27%), duszność (26%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24%), astenia (20%) oraz biegunka (20%).

Tabela 14. Działania niepożądane, niezależnie od przyczyny wystąpienia oraz stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów w badaniu NCT01324479

Działanie niepożądane	1-4 stopień ciężkości, wszyscy pacjenci, N=55 os., n (%)
Nudności	28 (60)
Obrzęki obwodowe	25 (46)
Wymioty	22 (40)
Zmniejszenie apetytu	17 (31)
Zmęczenie	15 (27)
Duszność	14 (26)
Zwiększenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi	13 (24)
Astenia	11 (20)
Biegunka	11 (20)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 4% pacjentów) były: zapalenie płuc (7%), podwyższony poziom amylazy (7%), hipoalbuminemia (6%), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (6%), hipokalemia (6%), nudności, obrzęki obwodowe, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, duszność, astenia, biegunka, ból brzucha, zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Działania niepożądane 3-4 stopnia ciężkości, niezależnie od przyczyny wystąpienia, które wystąpiły u co najmniej 4% pacjentów w badaniu NCT01324479

Działanie niepożądane	1-4 stopień ciężkości, wszyscy pacjenci, N=55 os., n (%)
Zapalenie płuc	4 (7)
Podwyższony poziom amylazy	4 (7)
Hipoalbuminemia	3 (6)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	3 (6)
Hipokalemia	3 (6)
Nudności	2 (4)
Obrzęki obwodowe	2 (4)
Wymioty	2 (4)
Zmniejszenie apetytu	2 (4)

Działanie niepożądane	1-4 stopień ciężkości, wszyscy pacjenci, N=55 os., n (%)
Zmęczenie	2 (4)
Duszność	2 (4)
Astenia	2 (4)
Biegunka	2 (4)
Ból brzucha	2 (4)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	2 (4)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u więcej niż 20% pacjentów były: nudności (42%), obrzęki obwodowe (33%) oraz wymioty (31%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem były: nudności, obrzęki obwodowe oraz zmęczenie (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane (niezależnie od związku wystąpienia z zastosowanym leczeniem) wystąpiły u 30 pacjentów (55%). Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: zapalenie płuc (7%), zatorowość płucna (6%), wysięk osierdziowy, ból brzucha, nudności, wymioty, ogólne pogorszenie stanu fizycznego, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nowotworowy wysięk do opłucnej, ból nowotworowy, wysięk do opłucnej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (15%) były to: wysięk osierdziowy, nudności, wymioty, złe samopoczucie, nadwrażliwość, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, zatorowość tętnicy mózgu oraz ból głowy (każde wystąpiło u 2% pacjentów).

W rozszerzonej grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano 14 zgonów (26%).

❖ badanie Wu 2018

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u pacjentów leczonych kapmatynibem były: nudności, anemia, obrzęki obwodowe oraz zmniejszenie apetytu. Większość z tych zdarzeń miała 1-2 stopień ciężkości.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

W ulotce do leku Tabrecta dostępnej na stronie FDA³ wskazano, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania GEOMETRY mono-1.

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 51% pacjentów. Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: duszność (7%), zapalenie płuc (4,8%), wysięk do opłucnej (3,6%), ogólne pogorszenie stanu fizycznego (3%), wymioty (2,4%) oraz nudności (2,1%).

Działanie niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta (zapalenie płuc) wystąpiło u 1 osoby (0,3%).

Konieczność trwałego przerwania podawania produktu leczniczego Tabrecta w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiło u 16% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania podawania leku Tabrecta były ($\geq 1\%$): obrzęk obwodowy (1,8%), zapalenie płuc (1,8%) oraz zmęczenie (1,5%).

Konieczność zrobienia przerwy w podawaniu leku w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 54% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki obwodowe, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nudności, wymioty, podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom AIAT, duszność, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom AspAT, podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi, zmęczenie oraz zapalenie płuc.

Konieczność zredukowania dawki w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 23% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki obwodowe, podwyższony poziom AIAT, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz nudności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów były: obrzęki obwodowe, nudności, zmęczenie, wymioty duszności i zmniejszenie apetytu.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów.

³ Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000_bl.pdf dostęp dnia: 31.07.2020 r.

Tabela 16. Działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu GEOMETRY mono-1

Działanie niepożądane	Tabrecta (kapmatynib), N=334 os.	
	1-4 stopień ciężkości (%)	3-4 stopień ciężkości (%)
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania		
Obrzęki obwodowe	52	9
Zmęczenie	32	8
Ból klatki piersiowej (z wykluczeniem przyczyn sercowych)	15	2,1
Ból pleców	14	0,9
Gorączka	14	0,6
Zmniejszenie masy ciała	10	0,6
Zaburzenia układu pokarmowego		
Nudności	44	2,7
Wymioty	28	2,4
Zaparcia	18	0,9
Biegunka	18	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Duszność	24	7
Kaszel	16	0,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszenie apetytu	21	0,9

Klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów, były: świąd (alergiczny i uogólniony), choroba śródmiąższowa płuc / zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, ostre uszkodzenie nerek (w tym: niewydolność nerek), pokrzywka i ostre zapalenie trzustki.

W poniższej tabeli przedstawiono

Tabela 17. Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, które wystąpiły u $\geq 20\%$ pacjentów w badaniu GEOMETRY mono-1

Działanie niepożądane	Tabrecta (kapmatynib)*	
	1-4 stopień ciężkości (%)	3-4 stopień ciężkości (%)
Badania biochemiczne		
Obniżony poziom albumin	68	1,8
Podwyższony poziom kreatyniny	62	0,3
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	37	8
Podwyższony poziom fosfatazy alkaicznej	32	0,3
Podwyższony poziom amylazy	31	4,4
Podwyższony poziom gamma-glutamylotranspeptydazy	29	7
Podwyższony poziom lipazy	26	7
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	25	4,9
Obniżony poziom sodu	23	6
Obniżony poziom fosforanu	23	4,6
Podwyższony poziom potasu	23	3,1
Obniżony poziom glukozy	21	0,3
Badania hematologiczne		

Działanie niepożądane	Tabrecta (kapmatynib)*	
	1-4 stopień ciężkości (%)	3-4 stopień ciężkości (%)
Obniżony poziom limfocytów	44	14
Obniżony poziom hemoglobiny	24	2,8
Obniżony poziom leukocytów	23	0,9

* liczba pacjentów od 320 do 325 os.

Ponadto, w dniu 31.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA, jednak nie zidentyfikowano żadnych informacji.

7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- większość ze zidentyfikowanych dowodów naukowych pochodzi z abstraktów konferencyjnych,
- nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną.
- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W zleceniu MZ zawarto informację, że „jak dotąd (...) wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku w ramach importu docelowego” we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją.

W toku analizy otrzymano informację od MZ, że „we wskazaniu nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET nie było sprowadzanych innych niż Tabrecta, capmatinib, tabletki á 200 mg, produktów leczniczych. Tym samym dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację w ww. wskazaniu”.

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

W zleceniu MZ zawarto informację, że „pacjent wnioskuje o 6 opakowań po 56 tabletek produktu leczniczego na 3 miesiące kuracji”.

W toku analizy otrzymano informację od MZ, że „zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej: <https://empr.com/druk/tabrecta/> cena 30 tabletek wskazanego produktu leczniczego wynosi 4 914 USD, co daje 18 918,90 zł (kurs waluty z dnia 22 lipca 2020 r.)”.

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem wyniesie około 100 chorych rocznie, natomiast zgodnie z opinią dr. n. med. Wiesława Bala (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dla woj. śląskiego) do leczenia ostatecznie zostanie zakwalifikowanych 100-150 chorych rocznie.

Oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta przez rok wyniesie ok. 921 tys. złotych, natomiast roczny koszt leczenia 100-150 pacjentów wyniesie od ok. 92,1 do ok. 138,2 mln złotych rocznie.

Należy mieć na uwadze, że część z tej kwoty zostanie pokryta przez pacjenta: zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

	1 pacjent	100 pacjentów	150 pacjentów
1 opakowanie (56 tabletek)	35 315,28 zł	3 531 528,00 zł	5 297 292,00 zł
3 miesiące terapii *	211 891,68 zł	21 189 168,00 zł	31 783 752,00 zł
1 rok terapii **	921 350,43 zł	92 135 043,00 zł	138 202 564,50 zł

* koszt dla 84 dni -> zgodnie ze zleceniem MZ pacjent wnioskuje o 6 opakowań produktu leczniczego Tabrecta po 56 tabletek na 3 miesiące kuracji. Przy rekomendowanym przez FDA dawkowaniu (400 mg 2 razy dziennie) 6 opakowań leku wystarczy na 84 dni leczenia

** koszt dla 365,25 dni terapii (uśredniony czas trwania roku kalendarzowego)

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 10.07.2020 r., znak: PLD.45340.1902.2020.1.KW (data wpływu do AOTMiT 10.07.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- **Tabrecta (kapmatynib), tabletki á 200 mg**

we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.

Pacjent wnioskuje o 6 opakowań po 56 tabletek produktu leczniczego na 3 miesiące kuracji.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Rak płuca rozwija się centralnie - w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) - lub obwodowo. Raki gruczołowe występują częściej w obwodowych częściach płuc. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności - w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym).

Zaburzone przekazywanie sygnałów przez kinazę tyrozynową receptora MET jest często spotykana w szerokim zakresie nowotworów złośliwych. Zwiększona aktywność kinazy MET wywala bardzo zróżnicowany zestaw kaskad sygnałowych, powodując plejotropowy wpływ na komórki nowotworowe, w tym przeżycie, proliferację, przerzuty i lekooporność. Zidentyfikowano kilka mechanizmów, dzięki którym szlak MET zostaje nieprawidłowo aktywowany w raku. W niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) z typem dzikim genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), sporadyczny przyrost kopii genu MET jest wykrywany w około 1–4% nowo zdiagnozowanych przypadków. Amplifikacja MET jest również powiązana z nabytą opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (TKI), opisywaną w 5–26% przypadków, niezależnie od obecności mutacji T790M. Mutacja genetyczna to kolejny sposób aktywacji szlaku MET. Wśród nich znalazły się mutacje zakłócające miejsca akceptora lub dawcy składania, prowadzące do pominięcia (ang. skipping) egzonu 14 MET, który koduje miejsce wiązania CBL zidentyfikowane w pierwotnie resekwowanym NSCLC. Te zdarzenia genomowe prowadzą do funkcjonalnej aktywacji receptora MET poprzez stabilizację i opóźnioną internalizację. Takie zmiany w miejscu składania genu obejmujące ekson 14 (METex14) są wykrywane nawet w 3% NDRP.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultant Krajowego w dz. onkologii klinicznej, docelowa populacja leczona kapmatynibem wyniesie około 100 chorych rocznie. Według dr n. med. Wiesława Bała, Konsultant Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, obecność mutacji METex14 stwierdza się u ok. 2% chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca (w NDRP od 0,9% do 3,0%). Zdaniem eksperta leczenie kapmatynibem można zastosować w populacji o liczebności 100-150 pacjentów.

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny

przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie - podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie - podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach *EGFR* i *ALK* nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie. Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP.

Według dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, dla NDRP w III nieoperacyjnym lub w IV stopniu zaawansowania z obecnością mutacji METex14 na podstawie wyników badań, czas odpowiedzi na leczenie to średnio 12 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych i 9 miesięcy u chorych wcześniej leczonych, a umieralność to ok. 25% chorych leczonych w ciągu roku.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej w ocenianym wskazaniu obecnie w Polsce stosuje się **chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i winorelabin lub gemcytabiny**.

W opinii eksperta dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie) w ocenianym wskazaniu obecnie w Polsce stosuje się chemioterapię (70% chorych), immunoterapię (5% chorych), radioterapię (80% chorych) oraz leczenie objawowe (15-20% chorych), przy czym dodatkowo w opinii jest wskazane, że w przypadku objęcia refundacją kapmatynibu, **chemioterapia zostanie nim zastąpiona w 70%**, natomiast radioterapia i leczenie objawowe nie zostanie nim zastąpione (0% chorych).

Spośród 3 odnalezionych wytycznych tylko jedna została opublikowana po rejestracji kapmatynibu przez FDA (amerykańskie NCCN z 2020 roku). Wskazują one, że u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją MET ekson 14 skipping w przypadku zidentyfikowania tej mutacji jeszcze przed rozpoczęciem leczenia I linii, w I linii preferowany jest kapmatynib, a w niektórych okolicznościach przydatny może być **kryzotynib** lub w I linii leczenia należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego (terapia systemowa lub najlepsza opieka wspierająca – terapię systemową w zależności od stanu sprawności i rodzaju nowotworu stanowią (preferowane): pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed lub karboplatyna/pemetreksed lub pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą lub karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą lub karboplatyna/gemcytabina lub karboplatyna/paklitaksel) – w przypadku zaobserwowania progresji choroby po kapmatynibie lub kryzotynibie należy rozważyć leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego, a w przypadku zaobserwowania progresji choroby po leczeniu wskazanym w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego należy rozważyć leczenie kapmatynibem (preferowany) lub kryzotynibem (przydatny w niektórych okolicznościach). Natomiast w przypadku zidentyfikowania tej mutacji w trakcie trwania leczenia I linii, w I linii leczenia należy dokończyć planowane leczenie systemowe, włączając w to terapię podtrzymującą lub przerwać je i kontynuować leczenie kapmatynibem i kryzotynibem, natomiast w przypadku progresji należy zastosować leczenie wskazane w opcjach terapii początkowej dla raka gruczołowego / raka płaskonabłonkowego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.U. Min. Zdr. z 2020 r., poz. 11) aktualnie ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze, natomiast we wskazaniu C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca refundowane są:

- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34): afatynib, alektynib, atezolizumab, cerytynib, kryzotynib, erlotynib, gefitynib, nintedanib, niwolumab, ozymerytynib i pembrolizumab,
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekanium, winkrystyna oraz winorelabina.

Rekomendacje kliniczne

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wśród terapii celowanych/immunoterapii do zastosowania w pierwszej/kolejnej linii leczenia w zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca u pacjentów z mutacją MET exon 14 skipping wymieniono kapmatynib i kryzotylinb.

W wytycznych europejskich ESMO z 2019 roku wskazano, że wiele kohort oraz serii przypadków wykazuje aktualnie trwającą obiektywną odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej celowanych na MET (włączając w to: kryzotylinb, kapmatynib i kabozantynib) wśród pacjentów z mutacją METex14. W rekomendacjach wskazano m.in., że: kryzotylinb wykazał potencjalną kliniczną korzyść wśród pacjentów z NDRP oraz mutacją METex14, ale musi być to jeszcze potwierdzone [III, C].

W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną mutacją del14 MET, ani do stosowania kapmatynibu w ogóle.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapmatynibu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do opracowania włączono 3 badania:

- GEOMETRY mono-1: badanie eksperymentalne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania kapmatynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (mutacja MET Δ ex14 lub MET-amplified) (opisane w abstraktach: Wolf 2018, Wolf 2019, Heist 2019),
- NCT 01324479: badanie I fazy, otwarte, wielośrodkowe oceniające bezpieczeństwo i skuteczność kapmatynibu u pacjentów z guzami litymi opornymi na dotychczasowe leczenie lub w przypadku których nie ma aktualnego standardu opieki i których guzy mają rozregulowaną ścieżkę c-MET (opisane w publikacji pełnotekstowej Schuler 2020 i abstrakcie Schuler 2016)
- Wu 2018: badanie kliniczne, parasolowe, mające na celu ocenę aktywności przeciwnowotworowej, bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki m. in kapmatynibu wśród dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca m.in. z mutacją MET.

Badanie GEOMETRY mono-1

Obiektywna odpowiedź na leczenie

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR) kapmatynibem (KAP) ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (ang. Blinded, Independent Review Committee, BIRC).

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 40,6% [28,9-53,1] pacjentów w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz u 67,9% [47,6-84,1] pacjentów w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie KAP wyniosła 9,7 [5,55-12,98] miesiąca w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 11,1 [5,55-NE] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Przeżycie wolne od progresji choroby

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 15.04.2019 r.) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 5,4 [4,17-6,97]miesiąca w kohorcie 4 (osoby dla, których KAP był 1 lub 2 linią leczenia) oraz 9,7 [5,52-13,86] miesiąca w kohorcie 5b (osoby, dla których KAP był pierwszą linią leczenia).

Wyniki leczenia u pacjentów z przerzutami do mózgu

- Heist 2019: spośród 13 pacjentów z przerzutami do mózgu na początku trwania badania u 7 (54%) odnotowano odpowiedź wewnątrzczaszkową ocenianą przez niezależny, zaślepiiony zespół lekarzy (w tym: 4 osoby z całkowitym cofnięciem się zmian w mózgu), a u 12 z nich osiągnięto kontrolę zmian w mózgu. Odpowiedź na przerzuty w mózgu była tak samo szybka jak odpowiedź ogólnoustrojowa (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2018: zaobserwowano wstępną aktywność kapmatynibu u pacjentów z przerzutami do mózgu.

W 3 abstraktach konferencyjnych z badania GEOMETRY mono-1 raportowano punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wyników ze wszystkich 6 kohort w nim ocenianych:

- Heist 2019 (N=334): najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów: obrzęki obwodowe (41,6%), nudności (33,2%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (19,5%) oraz wymioty (18,9%). Najczęściej było to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości (dane dla najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji – data odcięcia danych: 15.04.2019 r.),
- Wolf 2019 (N=315): najczęstsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 25% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,2%), nudności (43,2%) oraz wymioty (28,3%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości,
- Wolf 2018 (N=302): najczęstsze zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości i z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów: obrzęki obwodowe (49,0%), nudności (43,4%), wymioty (28,5%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24,5%), duszności (24,2%), obniżony apetyt (21,2%) oraz zmęczenie (20,9%). Większość z nich były to zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia ciężkości.

Badanie NCT01324479

Spśród 31 możliwych do oceny próbek, czterech pacjentów z NDRP posiadało mutację METex14 i u wszystkich czterech stwierdzono zmniejszenie guza w zakresie od 14% do 83%. Zaobserwowano odpowiedź całkowitą u 1 pacjenta, odpowiedź częściową u 2 pacjentów i chorobę stabilną u 1 pacjenta. Czas wolny od progresji (PFS), w zależności od pacjenta wyniósł od 3,0 miesięcy do 18,6 miesiąca.

W publikacji Schuler 2016, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (jakiegokolwiek stopnia, niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: nudności (47%), wymioty (37%), obrzęki obwodowe (35%), zmniejszenie apetytu (33%) oraz zmęczenie (33%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości (niezależnie od przyczyny wystąpienia) były: anemia, hipokalemia oraz zapalenie płuc (każde wystąpiło u 7% pacjentów).

W publikacji Schuler 2020, zdarzenia niepożądane wymagające zmniejszenia dawki leku lub przerwania jego podawania wystąpiły u 34 z 55 pacjentów (62%) i 19 pacjentów (35%) wymagało redukcji więcej niż jednej dawki leku. Zdarzenia niepożądane wymagające dyskontynuacji leczenia kapmatynibem wystąpiły u 11 pacjentów (20%). W 9 przypadkach (16% pacjentów) przerwano leczenie w związku z podejrzeniem zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania obserwacji wszyscy z pacjentów doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów) były: nudności (60%), obrzęki obwodowe (46%), wymioty (40%), zmniejszenie apetytu (31%), zmęczenie (27%), duszność (26%), podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (24%), astenia (20%) oraz biegunka (20%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (niezależnie od przyczyny wystąpienia, również te podejrzane o związek z zastosowanym leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 4% pacjentów) były: zapalenie płuc (7%), podwyższony poziom amylazy (7%), hipoalbuminemia (6%), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (6%), hipokalemia (6%), nudności, obrzęki obwodowe, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, duszność, astenia, biegunka, ból brzucha, zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u więcej niż 20% pacjentów były: nudności (42%), obrzęki obwodowe (33%) oraz wymioty (31%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-4 stopnia ciężkości związanymi z zastosowanym leczeniem były: nudności, obrzęki obwodowe oraz zmęczenie (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane (niezależnie od związku wystąpienia z zastosowanym leczeniem) wystąpiły u 30 pacjentów (55%). Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: zapalenie płuc (7%), zatorowość płucna (6%), wysięk osierdziowy, ból brzucha, nudności, wymioty, ogólne pogorszenie stanu fizycznego, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nowotworowy wysięk do opłucnej, ból nowotworowy, wysięk do opłucnej (każde wystąpiło u 4% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (15%) były to: wysięk osierdziowy, nudności, wymioty, złe samopoczucie, nadwrażliwość, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, zatorowość tętnicy mózgu oraz ból głowy (każde wystąpiło u 2% pacjentów).

W rozszerzonej grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano 14 zgonów (26%).

Badanie Wu 2018

Do badania włączono 66 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (mediana wieku wyniosła 58 lat, 65,2% stanowili mężczyźni): 16 os. zostało poddanych leczeniu kapmatynibem. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano wśród 18,8% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u pacjentów leczonych kapmatynibem były: nudności, anemia, obrzęki obwodowe oraz zmniejszenie apetytu. Większość z tych zdarzeń miała 1-2 stopień ciężkości.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

W ulotce do leku Tabrecta dostępnej na stronie FDA⁴ wskazano, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania GEOMETRY mono-1.

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 51% pacjentów. Tymi, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów były: duszność (7%), zapalenie płuc (4,8%), wysięk do opłucnej (3,6%), ogólne pogorszenie stanu fizycznego (3%), wymioty (2,4%) oraz nudności (2,1%).

Działanie niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta (zapalenie płuc) wystąpiło u 1 osoby (0,3%).

Konieczność trwałego przerwania podawania produktu leczniczego Tabrecta w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiło u 16% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania podawania leku Tabrecta były ($\geq 1\%$): obrzęk obwodowy (1,8%), zapalenie płuc (1,8%) oraz zmęczenie (1,5%).

Konieczność zrobienia przerwy w podawaniu leku w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 54% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki obwodowe, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, nudności, wymioty, podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom AIAT, duszność, podwyższony poziom amylazy, podwyższony poziom AspAT, podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi, zmęczenie oraz zapalenie płuc.

Konieczność zredukowania dawki w związku z działaniami niepożądanymi wystąpiła u 23% pacjentów. Działaniami tymi, występującymi u więcej niż 2% pacjentów były: obrzęki obwodowe, podwyższony poziom AIAT, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz nudności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów były: obrzęki obwodowe, nudności, zmęczenie, wymioty duszności i zmniejszenie apetytu.

Klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów, były: świąd (alergiczny i uogólniony), choroba śródmiąższowa płuc / zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, ostre uszkodzenie nerek (w tym: niewydolność nerek), pokrzywka i ostre zapalenie trzustki.

Wśród ograniczeń niniejszej analizy klinicznej należy wymienić: źródło dowodów naukowych w większości stanowią badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, brak badań z grupą kontrolną oraz brak badań oceniających skuteczność praktyczną kapmatynibu.

Opinie ekspertów

Eksperci zajęli niżej przedstawione stanowiska:

- prof. dr hab. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „Stosowanie kapmatynibu powinno być finansowane po określeniu populacji chorych (...) oraz ograniczeniu liczby ośrodków do najbardziej doświadczonych”,
- dr n. med. Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dla woj. śląskiego): „Z uwagi na stosunkowo małą grupę chorych na raka płuca (z mutacją METex14) wnioskowana technologia powinna być refundowana. Warunkiem jest zapewnienie odpowiedniej diagnostyki molekularnej w akredytowanych laboratoriach”.

⁴ Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000_b1.pdf dostęp dnia: 31.07.2020 r.

10. Źródła

Badania		
GEOMETRY mono-1	Heist 2019	Heist R.S. et al., Capmatinib (INC280) in METΔEX14-Mutated Advanced NSCLC: Efficacy Data from the Phase 2 Geometry MONO-1 Study, Journal of Thoracic Oncology Vol. 14 No. 11S1
	Wolf 2018	Wolf J. et al, results of the geometry mono-1 phase ii study for evaluation of the met inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with METΔex14 mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2018 Congress
	Wolf 2019	Wolf J. et al., Capmatinib (INC280) in METΔex14 -mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study, Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9004-9004, DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9004
NCT01324479	Schuler 2016	Schuler M.H. et al., Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC), Journal of Clinical Oncology 34, no. 15_suppl (May 20, 2016) 9067-9067, DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9067
	Schuler 2020	Schuler M. et al., Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non- small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a Phase I trial, Annals of Oncology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.293 .
Wu 2018	Wu Y. et al., Cluster Trial: Ph2 Biomarker-Integrated Study of Single Agent Alpelisib, Capmatinib, Ceritinib and Binimetinib in advNSCLC, Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 10S	
Rekomendacje kliniczne		
ESMO 2019	ESMO, Planchard D. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee, Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237	
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, version 6.2020- June 15,2020	
PTOK 2019	Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.	
Pozostałe źródła		
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf dostęp dnia: 31.07.2020 r.		
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414139 , data dostępu 28.07.2020 r.)		
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01324479 , data dostępu: 28.07.2020 r.)		

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 16.07.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	#1 or #2	60
#2	"capmatinib"[Supplementary Concept]	17
#1	capmatinib[Title/Abstract] OR tabrecta[Title/Abstract] OR INC280[Title/Abstract]	59

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 16.07.2020 r.)

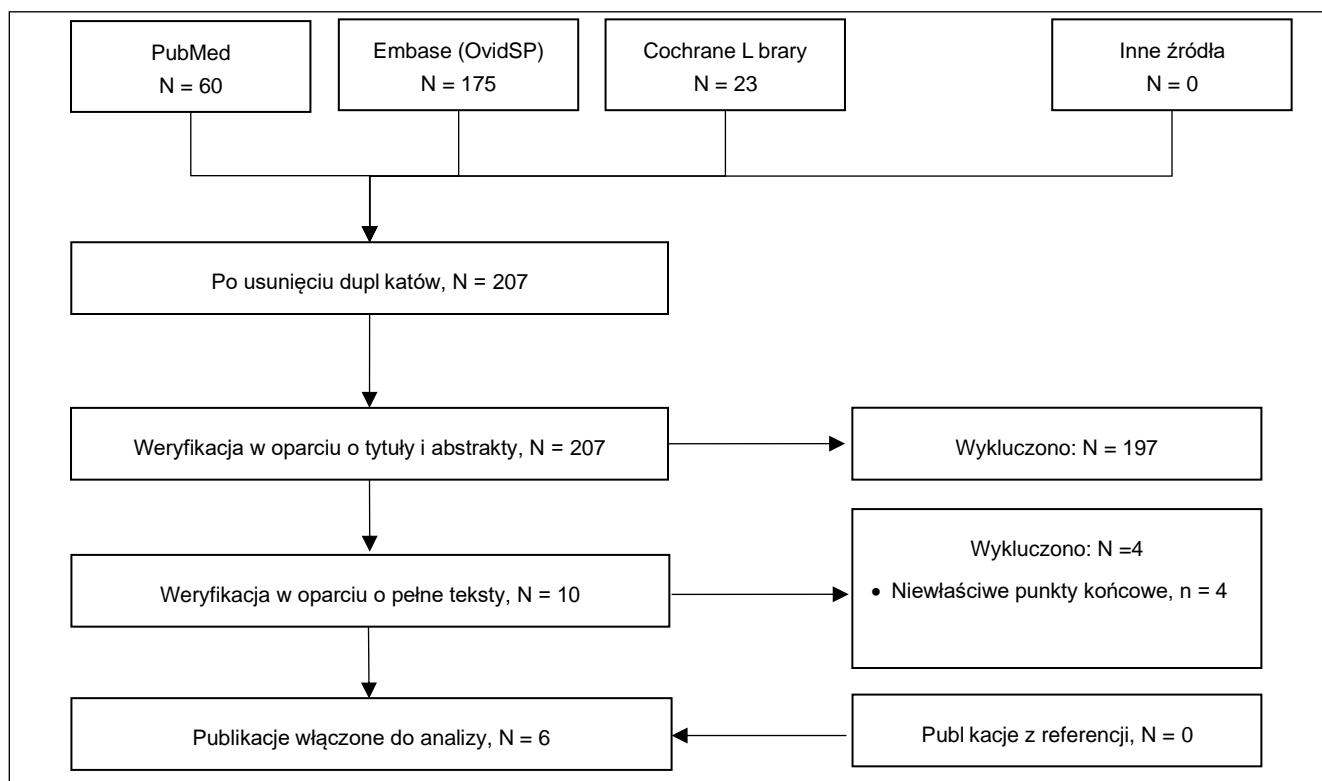
Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(capmatinib or tabrecta or inc280).ab,kw,ti.	129
2	exp capmatinib/	295
3	1 or 2	311
4	limit 3 to (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review")	175

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 16.07.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#15	(capmatinib or tabrecta or inc280):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#16	#14 or #15	23

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA



Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Awad M.M.; Leonardi G.C.; Kravets S.; Dah berg S.E.; Drilon A.; Noonan S.A.; Camidge D.R.; Ou S.-H.I.; Costa D.B.; Gadgeel S.M.; Steuer C.E.; Forde P.M.; Zhu V.W.; Fukuda Y.; Clark J.W.; Janne P.A.; Mok T.; Sholl L.M.; Heist R.S. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. <i>Lung Cancer</i> / 2019;133	Brak wyn ków dla ocenianej interwencji
Bang Y.-J.; Su W.-C.; Nam D.-H.; Lim W.-T.; Bauer T.M.; Brana I.; Poon R.T.-P.; Hong D.S.; Lin C.-C.; Peng B.; Zhang Y.; Zhao S.; Kumar A.; Akimov M.; Ma B. Phase I study of the safety and efficacy of INC280 in patients with advanced MET-dependent solid tumors. <i>Journal of Clinical Oncology</i> / 2014;32(15 SUPPL. 1)	Brak wyników dla ocenianego wskazania
Ma B.; Bang Y.-J.; Lim W.-T.; Nam D.-H.; Su W.-C.; Schellens J.H.M.; Azaro A.; Akimov M.; Zhang Y.; Kumar A.; Zhao S.; Schuler M. Phase I dose escalation and expansion study to evaluate safety and efficacy of INC280 in patients with advanced met-dependent solid tumors. <i>Annals of Oncology</i> / 2015;26(SUPPL. 2)	Brak wyników dla ocenianej interwencji
Esaki T.; Hirai F.; Makiyama A.; Seto T.; Bando H.; Naito Y.; Yoh K.; Ishihara K.; Kakizume T.; Natsume K.; Myers A.; Doi T. Phase I dose-escalation study of capmatin b (INC280) in Japanese patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Science</i> / 2019;110(4):1340-1351.	Brak wyników dla ocenianej interwencji

11.3. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu

Tabela 22. Leki refundowane we wskazaniu rak płuca⁵ (na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.)

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WD Ś
Substancje dostępne w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)							
Afatynib							
Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B	0
Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.		7938,00	8334,90	8334,90	B	0
Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.		7938,00	8334,90	8334,90	B	0
Alektynib							
Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	1190.0, Alektynib	22826,62	23967,95	23967,95	B	0
Atezolizumab							
Tecentriq, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml	1 fiol.	1183.0, Atezolizumab	20714,27	21749,98	21749,98	B	0
Cerytynib							
Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B	0
Kryzotynib							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt)	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	20543,97	B	0
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt)		24457,10	25679,96	25679,96	B	0
Erlotynib							
Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	1085.0, Erlotynib	6588,00	6917,40	6917,40	B	0
Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.		8208,00	8618,40	8618,40	B	0
Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.		1965,60	2063,88	2063,88	B	0
Gefitynib							
Gefitinib Accord, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B	0
Gefitinib Alvogen, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1296,00	1360,80	1360,80	B	0
Gefitinib Genoptim, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1350,00	1417,50	1360,80	B	0
Gefitinib Glenmark, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1296,00	1360,80	1360,80	B	0
Gefitinib Krka, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1296,00	1360,80	1360,80	B	0
Gefitinib Mylan, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1350,00	1417,50	1360,80	B	0
Gefitinib Sandoz, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		1080,00	1134,00	1134,00	B	0
Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.		6561,00	6889,05	1360,80	B	0
Nintedanib							
Vargatef, kapsu ki miękkie, 100 mg	120 kaps.	1178.0, Nintedanib - 2	12528,00	13154,40	13154,40	B	0
Vargatef, kapsu ki miękkie, 100 mg	60 kaps.		6264,00	6577,20	6577,20	B	0
Vargatef, kapsu ki miękkie, 150 mg	60 kaps.		9396,00	9865,80	9865,80	B	0
Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	B	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml		2555,54	2683,32	2683,32	B	0
Ozymertynib							
Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	13041,00	B	0
Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.		24840,00	26082,00	26082,00	B	0
Pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	B	0
Substancje dostępne w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych							
Karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	B	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol. po 15 ml		39,96	41,96	41,96	B	0

⁵ Wymienione leki refundowane są we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C34 (Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca). Wskazania refundowane nie odwołują się wprost do ocenianej populacji pacjentów z mutacją del14MET.

do infuzji, 10 mg/ml							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml		102,06	107,16	107,16	B	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml		18,25	19,16	15,21	B	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml		173,88	182,57	182,57	B	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml		24,62	25,85	15,21	B	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml		45,90	48,20	45,64	B	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml		139,32	146,29	136,93	B	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml		186,84	196,18	182,57	B	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml		36,72	38,56	38,56	B	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml		104,76	110,00	110,00	B	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml		12,74	13,38	13,38	B	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml		131,76	138,35	138,35	B	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml		41,90	44,00	44,00	B	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml		102,28	107,39	107,39	B	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml		24,84	26,08	15,21	B	0
Cisplatyna							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		72,36	75,98	75,98	B	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml		9,03	9,48	9,48	B	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml		42,12	44,23	44,23	B	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	B	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		62,64	65,77	65,77	B	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		31,32	32,89	32,89	B	0
Cyklofosamid							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	B	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	B	0
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	B	0
Docetaksel							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 16 ml		432,00	453,60	453,60	B	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 2 ml		54,00	56,70	56,70	B	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 8 ml		216,00	226,80	226,80	B	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	B	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 4 ml		129,60	136,08	136,08	B	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 8 ml		259,20	272,16	272,16	B	0
Doksorubicyna							

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	B	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml		82,08	86,18	86,18	B	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml		164,16	172,37	172,37	B	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml		41,04	43,09	43,09	B	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		36,72	38,56	38,56	B	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		10,93	11,48	11,48	B	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		30,24	31,75	31,75	B	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml		15,66	16,44	16,44	B	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml		120,96	127,01	127,01	B	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		6,70	7,04	7,04	B	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml		61,56	64,64	64,64	B	0
Epirubicyna							
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	B	0
Epirubicin - Ebewe, konc.do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml		270,00	283,50	283,50	B	0
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml		540,00	567,00	567,00	B	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml		135,00	141,75	141,75	B	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		328,32	344,74	344,74	B	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		82,08	86,18	86,18	B	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,42	17,24	17,24	B	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml		32,83	34,47	34,47	B	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml		164,16	172,37	172,37	B	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		128,50	134,93	134,93	B	0
Etopozyd							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	B	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml		41,04	43,09	43,09	B	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml		82,08	86,18	86,18	B	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml		12,31	12,93	12,93	B	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml		30,13	31,64	31,64	B	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml		60,37	63,39	63,39	B	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		11,88	12,47	12,47	B	0
Gemcytabina							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	B	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml		118,80	124,74	124,74	B	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml		17,82	18,71	18,71	B	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml		162,00	170,10	170,10	B	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 25 ml		102,60	107,73	107,73	B	0

infuzji, 1000 mg							
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml		27,00	28,35	28,35	B	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml		205,20	215,46	215,46	B	0
Ifosamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	B	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	228,50	228,50	B	0
Irynotekan							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	B	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml		161,59	169,67	169,67	B	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		419,75	440,74	440,74	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml		162,00	170,10	170,10	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml		21,60	22,68	22,68	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		270,00	283,50	283,50	B	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		54,00	56,70	56,70	B	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml		138,24	145,15	145,15	B	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml		20,43	21,45	21,45	B	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		216,00	226,80	226,80	B	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		44,82	47,06	47,06	B	0
Lanreotyd							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	B	0
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła		2676,67	2810,50	2810,50	B	0
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła		3557,83	3735,72	3735,72	B	0
Metotreksat							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	B	0
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	B	0
Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml		283,50	297,68	297,68	B	0
Mitomycyna							
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	112,27	B	0
Oktreotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	B	0
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml		32,40	34,02	34,02	B	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml		2160,00	2268,00	2268,00	B	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml		2678,40	2812,32	2812,32	B	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol. + 1 amp.-strz. z		4017,60	4218,48	4218,48	B	0

sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	rozp. 2 ml						
Paklitaksel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	B	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml		51,30	53,87	53,87	B	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		72,90	76,55	76,55	B	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		26,46	27,78	27,78	B	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml		145,80	153,09	153,09	B	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml		108,00	113,40	113,40	B	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml		145,80	153,09	153,09	B	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml		32,40	34,02	34,02	B	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml		324,00	340,20	340,20	B	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml		48,60	51,03	51,03	B	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		14,58	15,31	15,31	B	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		145,80	153,09	153,09	B	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml		259,20	272,16	272,16	B	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml		72,90	76,55	76,55	B	0
Pemetreksed							
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	1034.0, Pemetreksed	129,60	136,08	136,08	B	0
Pemetreksed SUN, proszek do sporz. koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku		648,00	680,40	680,40	B	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporz. koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		302,40	317,52	136,08	B	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporz. konc. r-ru do infuzji, 1000 mg	1 fiol.		2376,00	2494,80	1360,80	B	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.		1512,00	1587,60	680,40	B	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		378,00	396,90	136,08	B	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.		1944,00	2041,20	680,40	B	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku		432,00	453,60	136,08	B	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku		2160,00	2268,00	680,40	B	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml		280,80	294,84	136,08	B	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml		2808,00	2948,40	1360,80	B	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml		1890,00	1984,50	680,40	B	0
Topotekan							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	B	0
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.		1458,00	1530,90	1530,90	B	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	B	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml		140,40	147,42	147,42	B	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml		280,80	294,84	294,84	B	0

Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		70,20	73,71	73,71	B	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml		280,80	294,84	294,84	B	0
Winkrystyna							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	B	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml		124,20	130,41	130,41	B	0
Winorelabina							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	B	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml		2646,00	2778,30	1134,00	B	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	B	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.		261,88	274,97	204,12		
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml		540,00	567,00	226,80	B	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml		1285,20	1349,46	1134,00	B	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml		32,40	34,02	22,68	B	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml		162,00	170,10	113,40	B	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml		21,60	22,68	22,68	B	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml		108,00	113,40	113,40	B	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.		129,60	136,08	136,08	B	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.		194,40	204,12	204,12	B	0
Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	518,40	544,32	544,32	B	0	
Skróty: B – bezpłatnie; CH – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania							