



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dabrafenib + Trametynib

we wskazaniu pozarejestacyjnym:

leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: DPL.422.1.2.2025

Data ukończenia: 15 października 2025 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 (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz. 1233).

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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Centrum e-Zdrowie) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz.1233).

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 2022 r., poz. 902) 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
ACE-i	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ARB	bloker receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	antagoniści wapnia
CEZ	Centrum e-Zdrowie
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CT	Ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>fixed dose combination</i>)
FEC	terapia skojarzona wielotabletkowa (ang. <i>free equivalent combination</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IKA	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	Nadciśnienie tętnicze
PO	Poziom odpłatności
RDŻ	Rak dróg żółciowych
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SPC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>single pill combination</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	10
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii.....	12
7. Wskazanie dowodów naukowych	17
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
7.2. Opis badań włączonych do analizy	17
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.....	18
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	22
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	24
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
9. Kluczowe informacje i wnioski	25
10. Źródła	29
11. Załączniki	30
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
11.2. Refundowane produktu lecznicze	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2025-08-05
PLR2.4504.677.2025.DW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- dabrafenib z trametynibem

we wskazaniu:

- leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia), w przypadkach innych niż określono w ChPL

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ 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

Oceniana technologia medyczna:

- dabrafenib + trametynib;

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia), w przypadkach innych niż określono w ChPL.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.), pismem z dnia 05.08.2025 r. znak PLR2.4504.677.2025.DW (data wpływu do AOTMiT: 05.08.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- dabrafenib + trametinib;

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia), w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Aktualnie refundowane są w ramach 2 programów lekowych: B.177 „LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY CHORYCH NA GLEJAKA (ICD-10: C71)” oraz B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)”, po 2 preparaty zawierające substancje dabrafenib i trametinib, odpowiednio Finlee i Spexotras, (w PL: B.177), Tafinlar i Mekinist (w PL: B.59).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C22.1 - Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (Cholangiocarcinoma);

C23 – Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;

C24.0 - Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (Drogi żółciowe BNO, Przewód żółciowy wspólny, Przewód pęcherzykowy, Przewód wątrobowy wspólny);

C24.1 - Brodawka większa dwunastnicy Vatera;

C24.8 - Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (Nowotwory złośliwe dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych, Nowotwory złośliwe dróg żółciowych, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C22.0-C24.1)

C24.9 - Drogi żółciowe, nie określone

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi mniej niż 10% przypadków RDŻ.

Rak pęcherzyka żółciowego to nowotwór złośliwy, wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Przyczyny raka pęcherzyka żółciowego nie są dokładnie znane. Za czynniki ryzyka uważa się:

- wieloletnią kamice pęcherzykową, zwłaszcza ze złoami powyżej 3 cm,
- polipy pęcherzyka żółciowego powyżej 1 cm średnicy,
- torbiele dróg żółciowych,
- przewlekłe, wapniejące zapalenie pęcherzyka,
- wiek – najczęściej po 50. r.ż.

Źródło: mp.pl <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50819,rak-pecherzyka-zolciowego>

Raki brodawki Vatera stanowią różnorodną grupę raków, które rozrastają się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

Źródło: mp.pl, <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50820,rak-brodawki-vatera>

Klasyfikacja

Podział raka dróg żółciowych na podstawie lokalizacji:

1) rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%),

2) rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – górnych (guz Klatskina; powyżej lub obejmujący miejsce podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy) (60-70%) i dolnych (w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego) (20-30%).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>.

Wśród nowotworów pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się raki: dna (60%), trzonu (30%), szyi (10%).

Ponad 90% nowotworów złośliwych pęcherzyka żółciowego stanowią raki gruczolowe (adenocarcinoma). Do pozostałych nowotworów należą raki płaskonabłonkowe (około 2%), rakowiaki, mięsaki, czerniaki i inne.

Etologia i patogeneza

Czynniki ryzyka raka dróg żółciowych są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, torbiele dróg żółciowych, kamica dróg żółciowych (zwłaszcza wewnątrzwątrobową, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), intestacja przywrami. W patogenezie bierze się pod uwagę działanie karcynogenów środowiskowych, tj.: dioksyny, nitrozaminy, toluen, pochodne benzenu, a także

zakażenie wirusami HBV, HCV, HIV. Przerzuty powstają głównie drogą naczyń chłonnych i jako wszczepy w jamie otrzewnej. Przerzuty odległe drogą krwi występują późno.

Czynnikami ryzyka raka pęcherzyka żółciowego są: wieloletnia kamica pęcherzyka żółciowego, pęcherzyk porcelanowy (wysycony solami wapnia), torbiele dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego. Może się on rozwinąć w przebiegu niektórych zespołów rodzinnej polipowatości: zespół Gardnera, zespół Peutza i Jeghersa. Cienka ściana pęcherzyka żółciowego bez wyraźnej warstwy mięśniowej umożliwia rakowi szybkie szerzenie się przez naciekanie sąsiednich tkanek i narządów (wątroby, dróg żółciowych, okrężnicy, dwunastnicy) oraz przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Rak pęcherzyka szerzy się znacznie szybciej niż raki zlokalizowane w innych odcinkach przewodu pokarmowego.

Guzy brodawki Vatera mogą występować sporadycznie, głównie w starszym wieku lub jako element zespołów uwarunkowanych genetycznie (FAP lub zespół Lyncha). W części przypadków mają charakter łagodnego gruczolaka. Czynnikiem zwiększającym 100-200-krotnie ryzyko wystąpienia gruczolakoraka brodawki Vatera jest uwarunkowany genetycznie zespół polipowatości rodzinnej. Rak może się rozrastać do światła przewodu pokarmowego lub wzdłuż przewodów żółciowych.

Źródło: Raport OT.4320.5.2020, PTOK 2015

Epidemiologia

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

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

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

Źródło: Raport: OT.4320.5.2020, mp.pl <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/pecherzyk/50820.rak-brodawki-vatera>

Rokowanie

Średni czas przeżycia pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego ~6 mies. Czas przeżycia po operacji zależy od stopnia zaawansowania klinicznego: od >90% w stopniu I do maks. 15% 5-letnich w stopniu IV (wg TNM).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.6>.

Większość chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo). Pojawienie się żółtaczki i świądu świadczy zwykle o znacznym zaawansowaniu raka; u większości chorych na tym etapie jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia nie przekracza zazwyczaj 12 mies. od chwili rozpoznania.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>.

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

W otrzymanej opinii, ekspert dr hab. n. med. Bożena J. Cybulska-Stopa wskazała iż:

„Zachorowania na nowotwory w obrębie dróg żółciowych w PL: ok. 1 720 przypadków rocznie. Częstość mutacji BRAF V600E w RDŻ: ~1–3% (niektóre źródła do ~5%;).

Zatem ~15–60 chorych/rok z BRAF V600E w iCCA w Polsce.

Odsetek chorych dochodzących do II linii: w zależności od badania ~30–60% pacjentów z zaawansowanym RDŻ trafia do II linii.

Roczna estymacja kwalifikujących się do D+T (II linia, BRAF V600E): ~30 pacjentów/rok. (możliwe, że kilku chorych, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii, będzie zakwalifikowanych do leczenia dabrafenibem z trametynibem). Realnie, dla Polski należy oczekiwać kilkunastu chorych rocznie (orientacyjnie ~30), co oznacza niewielki wpływ na budżet przy wysokiej wartości klinicznej.”

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy stosowania leczenia skojarzonego za pomocą substancji:

- Dabrafenib + Trametynib

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia), w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Aktualnie refundowane są w ramach 2 programów lekowych: B.177 „LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY CHORYCH NA GLEJAKA (ICD-10: C71)” oraz B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)”, po 2 preparaty zawierające substancje dabrafenib i trametynib, odpowiednio Finlee i Spexotras, (w PL: B.177), Tafinlar i Mekinist (w PL: B.59).

Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych produktów leczniczych znajdują się w rozdz. 11.2.

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Oceniane wskazanie obejmuje 2 linie leczenia systemowego zaawansowanego raka dróg żółciowych, po terapii 1 linii z zastosowaniem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (zalecane standardowe terapie 1 linii). Zgodnie z treścią wytycznych aktualnie nie ma standardowego zalecanego leczenia w tej grupie pacjentów. Terapia jest dobierana indywidualnie na podstawie indywidualnych cech pacjenta (profil bezpieczeństwa) i nowotworu (diagnostyka molekularna w celu identyfikacji możliwych do zastosowania terapii celowanych).

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

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

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Bożena J. Cybulska-Stopa Katedra Onkologii i Hematologii, Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	1) Silna, ukierunkowana skuteczność przy dużej potrzebie medycznej W badaniu fazy II ROAR u chorych na RDŻ z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47–51%, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny. To zdecydowanie wyższa aktywność niż klasyczna II linia cytostatyków w raku dróg żółciowych.¹ Standardowa chemioterapia w II linii (np. FOLFOX) daje słabe rezultaty: mediana OS ~6,2 vs 5,3 miesiąca dla leczenia objawowego przy słabym odpowiedziach na terapię.² 2) Rekomendacje i wytyczne FDA (USA) przyznała w 2022 r. wskazania dla dabrafenibu + trametinibu w guzach litych z mutacją BRAF po progresji — obejmuje to także raka dróg żółciowych (RDŻ). NCCN rekomenduje profilowanie molekularne w RDŻ, a przy BRAF V600E dopuszcza dabrafenib + trametinib jako opcję leczenia systemowego. 3) Mała populacja = niewielki wpływ budżetowy Mutacja BRAF V600E w RDŻ występuje rzadko (zazwyczaj ~1–3%, w niektórych źródłach do ~5%; częściej w cholangiocarcinoma wewnątrztrętrowym). Zatem koszt refundacji dotyczy niewielkiej, jasno zdefiniowanej grupy, przy jednoczesnym wyraźnym zysku klinicznym. 4) Precyzyjna medycyna = właściwy lek dla właściwego chorego Mutacja w genie BRAF powoduje stałą aktywację szlaku MAPK/MEK/ERK i niekontrolowane podziały komórek. Dabrafenib (inhibitor BRAF) + trametinib (inhibitor MEK) blokuje dokładnie w tę zmianę. W efekcie uzyskujemy szybkie i głębsze odpowiedzi u pacjentów z aktywną mutacją, którzy wyczerpali standardowe terapie.
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza	Dabrafenib w skojarzeniu z trametinibem u chorych na raka dróg żółciowych z mutacją BRAF V600E wykazuje wysoką skuteczność (odsetek odpowiedzi ~50%) w sytuacji, gdy standardowa chemioterapia w drugiej linii daje minimalne korzyści. Ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów kwalifikujących się rocznie w Polsce (kilkanaście osób), refundacja miałaby nikomy wpływ budżetowy, a jednocześnie wypełnia istotną lukę terapeutyczną. Rekomenduję objęcie refundacją w/w terapii.
Proszę oszacować liczbę osób w Polsce ze wskazaniem podanym na początku formularza i liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku. Następnie proszę określić przybliżoną liczbę lub odsetek osób z danym wskazaniem, u których technologii wskazane na początku formularza byłyby stosowane	Zachorowania na nowotwory w obrębie dróg żółciowych w PL: ok. 1 720 przypadków rocznie. Częstość mutacji BRAF V600E w RDŻ: ~1–3% (niektóre źródła do ~5%;). Zatem ~15–60 chorych/rok z BRAF V600E w iCCA w Polsce. Odsetek chorych dochodzących do II linii: w zależności od badania ~30–60% pacjentów z zaawansowanym RDŻ trafia do II linii. Roczna estymacja kwalifikujących się do D+T (II linia, BRAF V600E): ~30 pacjentów/rok. (możliwe, że kilku chorych, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii, będzie zakwalifikowanych do leczenia dabrafenibem z trametinibem). Realnie, dla Polski należy oczekiwać kilkunastu chorych rocznie (orientacyjnie ~30), co oznacza niewielki wpływ na budżet przy wysokiej wartości klinicznej.

Proszę wskazać na podstawie jakich czynników dobiera się jedną z wnioskowanych technologii medycznych u chorych pacjentów, która z technologii powinna być stosowana jako technologia pierwszego wyboru?	Czynniki doboru technologii medycznej u pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych (RDŻ): 1. Charakterystyka molekularna guza – kluczowy element w onkologii precyzyjnej. Jeżeli wykryta jest mutacja BRAF V600E, właściwym wyborem jest terapia celowana (dabrafenib + trametyninib), ponieważ działa specyficznie na ten onkogenny szlak. 2. Linia leczenia – w pierwszej linii standardem wg badań (ABC-02, TOPAZ-1) jest chemioterapia gemcytabina + cisplatyna (z immunoterapią durwalumabem w wybranych przypadkach). Terapie celowane są rozważane w kolejnych liniach, po niepowodzeniu standardu. 3. Stan ogólny chorego (PS, performance status) – pacjent musi być w stanie ogólnym pozwalającym na zastosowanie danego schematu (np. toksyczność chemioterapii vs. toksyczność terapii celowanej). 4. Dostępność badań molekularnych – warunkiem zastosowania terapii celowanej jest potwierdzenie mutacji BRAF. 5. Bezpieczeństwo i profil działań niepożądanych – wybór terapii zależy też od chorób współistniejących i możliwości tolerancji działań ubocznych. 6. Efektywność kliniczna potwierdzona w badaniach – dla standardowej populacji RDŻ najwyższy poziom dowodów ma chemioterapia (z immunoterapią w niektórych grupach), natomiast dla pacjentów z mutacją BRAF najwyższy poziom skuteczności wykazano dla dabrafenibu + trametyninibu.
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.	Standardowa chemioterapia w II linii FOLFOX lub leczenie objawowe. Około 30-60% chorych otrzymuje leczenie II linii, pozostali leczenie objawowe.
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza	W badaniu fazy II ROAR u chorych na RDŻ z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47–51%, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny. To zdecydowanie wyższa aktywność niż klasyczna II linia cytostatyków w raku dróg żółciowych.¹ Standardowa chemioterapia w II linii (np. FOLFOX) daje słabe rezultaty: mediana OS ~6,2 vs 5,3 miesiąca dla leczenia objawowego przy słabym odpowiedziach na terapię.²
Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.	ESMO rekomendacja stosowania dabrafenibu + trametyninibu u pacjentów z BRAFV600E po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.
1. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21(9):1234-1243. doi:10.1016/S1470-2045(20)30321-1; 2. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021;22(5):690-701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9;	

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 9.10.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
 - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Opisano 7 dokumentów wytycznych (polskie Krzakowski 2025, europejskie ESMO 2023 i 2024, EASL 2025, amerykańskie NCCN 2025, brytyjskie BSG 2024 oraz chińskie Wang 2024).

Zgodnie z większością dokumentów standardowym postępowaniem 2 linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ jest schemat chemioterapii FOLFOX. Zastosowanie znajdują również inne schematy chemioterapii (FOLFIRI, irynotekan liposomalny + fluorouracil + leukoworyna, regorafenib).

We wszystkich dokumentach wskazano, iż w miarę możliwości należy przeprowadzić badania molekularne w celu wykrycia potencjalnych celów terapii celowanej. Leki ukierunkowane na cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności.

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

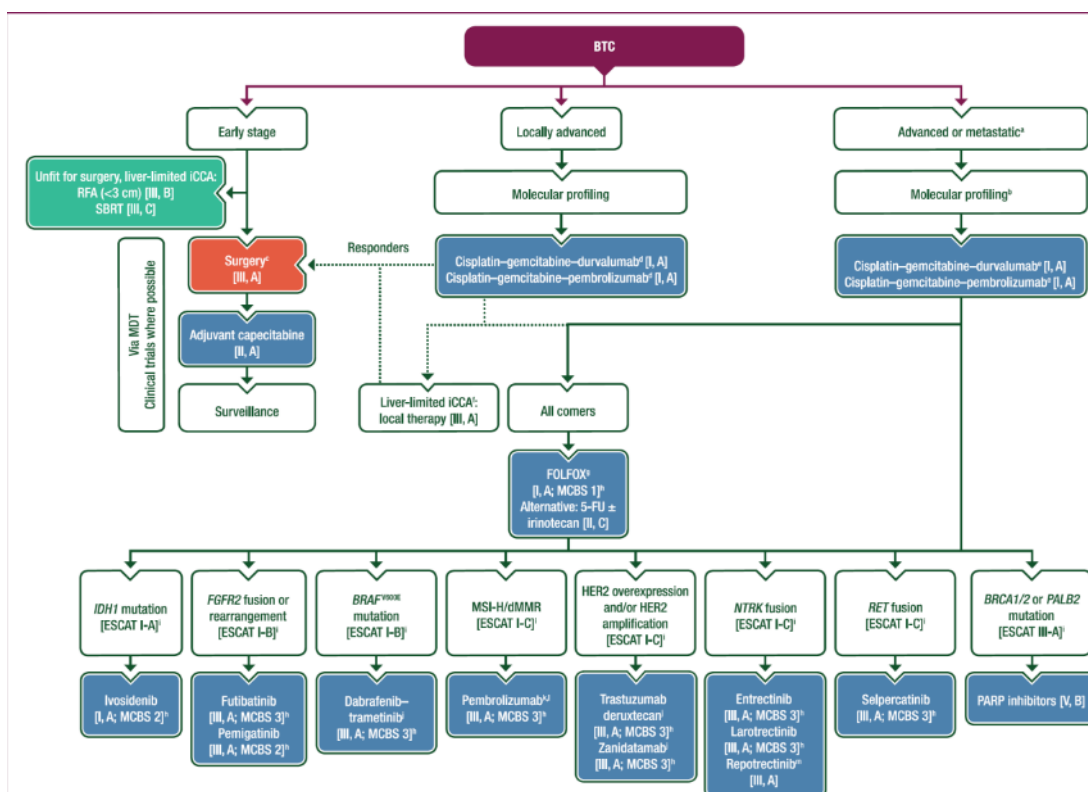
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Krzakowski 2025 (Polska)	Wytyczne postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ. • Standardową opcją leczenia drugiej linii, niezależną od obecności biomarkerów, jest chemioterapia FOLFOX (I, A). • Opcją leczenia drugiej i kolejnych linii w razie wykrycia obecności mutacji IDH1 jest zastosowanie iwosydenibu (I, A), a w przypadku obecności fuzji/rearanżacji FGFR2 pemigatynibu lub futibatynibu (II, A). • Dodatkowymi opcjami leczenia drugiej i kolejnych linii są inhibitory NTRK u chorych z fuzją NTRK1/2/3 oraz pembrolizumab u chorych z dużym stopniem MSI lub dMMR (II, B). • <u>Leki ukierunkowane na inne cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności (II, C).</u>

	- Wobec ograniczonych możliwości postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia zawsze należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych (IV, A). Dodatkowe informacje przedstawione w wytycznej na temat ocenianej technologii medycznej: „W chwili powstawania rekomendacji nie zarejestrowano w Unii Europejskiej terapii ukierunkowanych na takie biomarkery jak mutacje BRAFV600E czy nadmierna ekspresja HER2, aczkolwiek dane z badań koszykowych potwierdzają aktywność niektórych leków. Wyniki badania ROAR, oceniającego połączenie dabrafenibu z trametinibem, wskazują ORR wynoszący 51% (95% CI 36–67), medianę PFS 9,0 miesięcy (95% CI 5–10) oraz medianę OS 14,0 miesięcy (95% CI 10–33).” <i>Jakość naukowych dowodów</i> - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów; <i>Kategorie rekomendacji</i> - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce - Wskazania określone indywidualnie
EASL 2025 (Europa)	Wytyczne dotyczące postępowania klinicznego w przypadku raka dróg żółciowych pozawątrobowych (eCCA) Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ. W przedmiotowym dokumencie rekomendacje zostały przedstawione jako odpowiedź na wcześniej napisane pytanie. - Czy FOLFOX należy uznać za standardową terapię drugiego rzutu w leczeniu systemowym pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym eCCA bez zmian umożliwiających celowaną terapię, w celu przedłużenia przeżycia? W przypadku braku zmian, które można poddać terapii celowanej, FOLFOX powinien być proponowany jako kolejna linia terapii systemowej dla pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego eCCA, u których nastąpiła progresja nowotworu podczas terapii pierwszego rzutu. Alternatywne opcje, które należy rozważyć, obejmują terapie oparte na irynotekanie (na podstawie danych z badań II fazy) (Poziom dowodów 2, silne zalecenie, konsensus). - Czy u pacjentów z zaawansowanym dCCA lub pCCA należy wykonać profilowanie molekularne w celu oceny potencjalnego zastosowania terapii celowanych? <u>Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym eCCA powinni zostać poddani profilowaniu molekularnemu w celu zidentyfikowania i terapeutycznego zajęcia się zmianami, które można poddać leczeniu, oraz w celu wsparcia włączenia do badań klinicznych (Poziom dowodów 2, silne zalecenie, silny konsensus).</u> <i>Stopnie rekomendacji</i> - Silna: Należy, powinno się, zaleca się/ Nie należy, nie powinno się, nie zaleca się; - Słaba lub Otwarta: Można, może się, sugeruje się/ Nie można, nie sugeruje się; <i>Poziom wiarygodności danych naukowych</i> - Przeglądy systematyczne (SR) randomizowanych badań klinicznych (RCT); - Badania RCT lub badania obserwacyjne z wynikami wskazującymi na duży dodatkowy efekt zdrowotny (ang. „observational studies with dramatic effects”), SR badań niskiej jakości (np. badań nierandomizowanych, retrospektywnych); - Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/ badanie follow-up/ grupa kontrolna w badaniu randomizowanym; - Badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane historycznie; - Opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach);
ESMO 2023 i 2024 (Europa)	Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ - FOLFOX jest schematem leczenia drugiego rzutu po cisplatinie i gemcytabinie [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 1; brak konkretnego wskazania w BTC]; - Ivosidenib jest zalecany w leczeniu pacjentów z CCA i mutacjami IDH1, u których nastąpiła progresja choroby po 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 2; wynik ESCAT: I-A; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA]; - Inhibitory FGFR są zalecane w leczeniu pacjentów z fuzjami FGFR2, u których nastąpiła progresja choroby po 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-B]; - Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów z MSI-H/ dMMR, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C]; <u>Dabrafenib + trametinib jest zalecany w leczeniu pacjentów z mutacjami BRAFV600E, u których nastąpiła progresja choroby po 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA];</u> - Pacjenci z mutacjami BRCA1/2 lub PALB2, u których występuje odpowiedź na terapię opartą na platynie, mogą być brani pod uwagę do leczenia inhibitorami PARP [V, B; ocena ESCAT: III-A]; - Inhibitory NTRK są zalecane u pacjentów z fuzjami NTRK, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A; ocena ESCAT: I-C];

- Futibatinib [wynik ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (MCBS) v1.1: 3] i pemigatinib (wynik ESMO-MCBS v1.1: 2) są zalecane u pacjentów z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2, u których nastąpiła progresja choroby po jednej lub kilku wcześniejszych liniach leczenia systemowego [III, A; wynik ESCAT: I-B];
- U pacjentów z nadekspresją HER2 i/lub amplifikacją HER2, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia, należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu derukstekan [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA];
- Zanidatamab jest zalecany u pacjentów z wcześniej leczoną chorobą HER2-dodatnią [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA];
- U pacjentów z fuzjami NTRK, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia, zaleca się stosowanie entrectinibu (wynik ESMO-MCBS v1.1: 3), larotrectinibu (wynik ESMO-MCBS v1.1: 3) i repotrectinibu (niezatwierdzonego przez EMA ani FDA) [III, A; wynik ESCAT: I-C];
- U pacjentów z fuzjami RET, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia, należy rozważyć zastosowanie selperkatynibu [III, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C];
- Podczas terapii systemowej i lokoregionalnej zaawansowanej choroby należy przeprowadzać badania kontrolne co 8–12 tygodni. Oprócz badań obrazowych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego do monitorowania przebiegu choroby można wykorzystać poziomy CA 19-9 lub CEA, jeśli wiadomo, że jeden lub oba są wydzielane [IV, A].



Rysunek 1. Schemat leczenia RDŻ [ESMO 2024]

Sila zaleceń:

A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane

B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane

C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne

Poziom dowodów:

I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT 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 – prospektywne badania kohortowe.

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.

**NCCN 2.2025
(USA)**

Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ. Jeżeli nie wskazano inaczej, zalecenie ma kategorię 2A.

- Preferowany schemat leczenia:
FOLFOX (FOL – kwas folinowy, F – fluorouracyl, OX – oksaliplatyna);

	- Inne rekomendowane schematy leczenia: FOLFIRI (FOL - kwas folinowy (FOL), F - fluorouracyl, IRI - irynotekan); irynotekan liposomalny + fluorouracyl + leukoworyna (kategoria 2B); regorafenib (kategoria 2B); - Użyteczne w określonej sytuacji: nivolumab (kategoria 2B); Terapie celowane: - fuzja genów NTRK: entrektytib, larotrektytib, repotrektytib; - guzy ze zmianami MSI-H/dMMR: pembrolizumab, dostarlimab-gxly (kategoria 2B); - guzy ze zmianami TMB-H: niwolumab + ipilimumab, pembrolizumab; - guzy ze zmianami BRAF V600E: dabrafenib + trametinib; - guzy ze zmianami FGFR2: futabatytib, pegaptanib, erdafitytib; - guzy ze zmianami IDH1: ivosidenib; - guzy ze zmianami HER2: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+), trastuzumab + petruzumab (IHC3+/ISH+/NGS), tukatytib + trastuzumab (IHC3+/ISH+/NGS), zanidatamab (IHC3+); - guzy ze zmianami RET: selpercatinib, pralsetinib; - guzy ze zmianami KRAS G12C: adagrasib; <i>Kategorie dowodów:</i> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
BSG 2024 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka dróg żółciowych Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ - Zalecenie 40: Chemioterapia skojarzona jest zalecana u pacjentów o odpowiednim stanie sprawności po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu, szczególnie w przypadku braku zmiany molekularnej, którą można poddać terapii celowanej. [Siła zalecenia: UMIARKOWANA, Jakość dowodów: WYSOKA] - Zalecenie 41: RDŻ powinno być jak najszybciej poddane profilowaniu molekularnemu, a wyniki i opcje leczenia powinny zostać przeanalizowane przez lekarzy posiadających odpowiednią wiedzę specjalistyczną. [Siła zalecenia: SILNA Jakość dowodów: WYSOKA]
Wang 2024 (Chiny)	Wytyczne dotyczące leczenia raka dróg żółciowych Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące 2 i dalszych linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ. Zalecenia przedstawiono pod postacią odpowiedzi na pytania. Pytanie kliniczne nr: 11 - Jakie jest zalecane leczenie drugiego rzutu w celu poprawy przeżywalności pacjentów z RDŻ? 11.1 Dobór terapii systemowej drugiego rzutu jest przeprowadzany na podstawie stanu pacjenta w skali PS (Rekomendacja silna, Wysoki stopień pewności dowodów); 11.2 W przypadku pacjentów z dobrym PS (0–1), którzy otrzymują chemioterapię GP jako terapię pierwszego rzutu, 5-FU w połączeniu z oksaliplatyną (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów), 5-FU w połączeniu z liposomalnym irynotekaniem (silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów), regorafenib (słabe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów) i trametinib (słabe zalecenie, niska pewność dowodów), a także S-1 i 5-FU (słabe zalecenie, niska pewność dowodów). 11.3 W przypadku pacjentów z akceptowalnym PS (1–2), którzy otrzymują chemioterapię GP jako terapię pierwszego rzutu, można rozważyć zastosowanie zmodyfikowanego 5-FU w połączeniu z irynotekaniem lub zmodyfikowanego 5-FU w połączeniu z oksaliplatyną (słabe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów). 11.4 W przypadku pacjentów ze złym PS (>2), którzy otrzymują gemcytabinę jako terapię pierwszego rzutu, można rozważyć monoterapię irynotekaniem, której skuteczność nie jest gorsza od skuteczności chemioterapii opartej na połączeniu kapecytyny i irynotekanu (słabe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów); można rozważyć monoterapię kapecytabiną (słabe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów). Pytanie kliniczne nr: 12 - Czy terapia celowana może poprawić przeżywalność pacjentów z zaawansowanym RDŻ z określonymi mutacjami genetycznymi? 12.1 W przypadku niektórych pacjentów z zaawansowanym RDŻ z określonymi mutacjami genetycznymi, po niepowodzeniu standardowego leczenia zaleca się stosowanie określonych leków celowanych, które mogą poprawić przeżywalność (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów). 12.2 W przypadku obecności fuzji genu NTRK, po niepowodzeniu standardowego leczenia można wybrać entrectinib lub lorlatinib (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów). 12.3 W przypadku obecności fuzji genu RET, po niepowodzeniu standardowego leczenia można wybrać selperkatytib lub pralsetinib (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów). 12.4 W przypadku obecności fuzji lub rearanzacji genu FGFR2, po niepowodzeniu standardowego leczenia, można wybrać pemigatinib, infigratinib, futibatytib (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów), erdafitytib (słabe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów) i derazantinib (słabe zalecenie, niska pewność dowodów).

	• <u>12.5 W przypadku pacjentów z mutacją BRAF-V600E po niepowodzeniu standardowego leczenia można rozważyć zastosowanie dabrafenibu w połączeniu z trametinibem (słabe zalecenie, niska pewność dowodów).</u> • 12.6 W przypadku pacjentów z mutacjami IDH1, po niepowodzeniu standardowego leczenia można wybrać ivosidenib (silne zalecenie, wysoka pewność dowodów). • 12.7 W przypadku pacjentów z HER2-dodatnim, po niepowodzeniu standardowego leczenia, można rozważyć połączenie pertuzumabu i trastuzumabu (słabe zalecenie, niska pewność dowodów). <i>Sila rekomendacji:</i> • <i>Silna</i> - autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości. • <i>Słaba</i> – choć dane przemawiają za (przeciw) stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi (słabości) interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości <i>Jakość dowodów:</i> • <i>Wysoka</i> – Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań • <i>Umiarkowana</i> - Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić • <i>Niska</i> - Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego
--	---

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenib + trametinib w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.09.2025 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii	-
Interwencja	dabrafenib + trametinib	
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	– OS – PFS – ORR – bezpieczeństwo	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy. Badania kliniczne W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim;	W języku innym niż polski i angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie ROAR (publikacje: Subbiah 2020, 2022, 2023), w której przedstawiono wyniki dla min kohorty pacjentów z RDŻ z mutacją BARF V600E. Jego opis i wyniki przedstawiono w następnym rozdziale.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonych badań klinicznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Badanie ROAR (Subbiah 2020, 2022, 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<u>Cel:</u> Głównym celem badania było określenie wskaźnika ORR terapii dabrafenibem w połączeniu z trametinibem u pacjentów z rzadkimi nowotworami litymi z mutacją BRAF V600E lub nowotworami hematologicznymi. Drugorzędowymi celami badania było określenie DoR, PFS, OS i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametinibem u pacjentów z rzadkimi nowotworami litymi z mutacją BRAF V600E lub nowotworami hematologicznymi. <u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy II typu „koszykowego”. Badanie zostało przeprowadzone w 27 społecznych i akademickich ośrodkach onkologicznych w 13 krajach (Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Norwegia, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja i Stany Zjednoczone). W przypadku pacjentów, którzy przerwali lub wycofali się z leczenia w ramach badania, wizyty kontrolne przeprowadzano w ciągu 28 dni od podania ostatniej dawki, co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy w celu oceny dermatologicznej, a następnie co 3 miesiące w celu uzyskania danych dotyczących przeżywalności. Data zakończenia gromadzenia danych: 10 grudnia 2021 r. <u>Populacja:</u> Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - potwierdzona histologicznie mutacja BRAFV600E w zaawansowanym nowotworze; ≥ 1 mierzalna zmiana w skali RECIST; - brak dostępnych standardowych opcji leczenia; - wynik w skali ECOG ≤ 2; Kryteria wyłączenia:	<u>Ogólna populacja badania:</u> W wszystkich kohortach mediana czasu ekspozycji na dabrafenib i trametinib wyniosła odpowiednio 12,5 miesiąca (zakres 1–82 miesiące) i 12,0 miesięcy (zakres 1–84 miesiące). Dwie trzecie pacjentów otrzymywało dabrafenib (66%) i trametinib (65%) przez ponad 6 miesięcy. Mediana dziennej dawki dabrafenibu i trametinibu wynosiła odpowiednio 282,1 mg (zakres 16,9–315,5 mg) i 1,9 mg (zakres 0,6–2 mg) (dzienna dawka 450 mg dabrafenibu została podana ośmiu pacjentom). W sumie 111 pacjentów (54%) zmarło; 31% wycofało się z badania z powodu decyzji sponsora o jego zakończeniu, a 13% wycofało zgodę. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w ramach badania była progresja choroby (dabrafenib: 60%; trametinib: 59%). <u>Oceniana populacja (RDŻ):</u> W publikacjach przedstawiono oddzielne wyniki dla kohorty pacjentów z RDŻ. Włączono do niej 43 pacjentów, natomiast 34 pacjentów ukończyło badanie. Status mutacji BRAF V600E potwierdzono u 91% pacjentów. W trakcie badania zrezygnowało 9 chorych: 7 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 z powodu zakończenia badania przez sponsora. Mediana wieku pacjentów wynosiła 57 lat (SD 11,88), 19 mężczyzn i 24 kobiety, 96% miało stan sprawności ECOG 0-1, stadium zaawansowania nowotworu IVB występowało u 40 pacjentów (93%). U 38 pacjentów nie stosowano wcześniej radioterapii. Wszyscy pacjenci wcześniej stosowali leczenie: 42 chemioterapię, 5 leki biologiczne, 2 immunoterapię, 3 terapię celowaną małymi cząsteczkami, 5 radioterapię, 24 operację. <u>Ocena skuteczności:</u> Odpowiedzi na leczenie (n): - ocena badacza: - odpowiedź całkowita: 0% (0); - odpowiedź częściowa: 53% (23); - stabilizacja choroby: 37% (16); - progresja choroby: 7% (3); - brak możliwości oceny: 2% (1); - niezależna ocena radiologiczna: - odpowiedź całkowita: 2% (1); - odpowiedź częściowa: 44% (19); - stabilizacja choroby: 35% (15); - progresja choroby: 14% (6); - brak możliwości oceny: 5% (2).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	- wcześniejsza terapia inhibitorami BRAF i/lub MEK lub inny nowotwór złośliwy (w tym guzy z potwierdzoną mutacją aktywującą RAS); - poważne i/lub niestabilne istniejące wcześniejsze zaburzenia medyczne lub psychiatryczne oraz zajęcie OUN, istotne choroby serca lub nieprawidłowości żołądkowo-jelitowe, śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc lub historia niedrożności żył siatkówki; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - pacjenci z nierozwiązaną toksycznością ≥ 2 stopnia (zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 4.0) spowodowaną poprzednim leczeniem przeciwnowotworowym w momencie włączenia do badania (z wyjątkiem łysienia lub niedokrwistości 2 stopnia). <u>Interwencja:</u> Pacjenci otrzymywali doustnie dabrafenib (150 mg dwa razy dziennie, łącznie 300 mg/dzień) i doustnie trametinib (2 mg raz dziennie) w ramach ciągłego schematu dawkowania do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby lub zgonu. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerowali dawki określonej w protokole, dopuszczalne było dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia do czasu poprawy tolerancji. <u>Punkty końcowe:</u> - pierwszorzędowym punktem końcowym była ogólna odpowiedź guza (ORR) oceniona przez badacza i zdefiniowana zgodnie z wytycznymi RECIST w wersji 1.1 dla guzów litych. - drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: - DoR (definiowany jako czas od pierwszego udokumentowanego dowodu CR lub PR do udokumentowanego postępu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); - PFS (definiowany jako czas od pierwszej dawki do postępu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej); - OS (definiowany jako czas od pierwszej dawki badanego leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); - bezpieczeństwo oceniane przez badacza. Oceny bezpieczeństwa obejmowały zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach badań fizykalnych, parametrach życiowych, zdarzeniach niepożądanych, wynikach badań laboratoryjnych i ocenach kardiologicznych.	Biliary tract cancer Maximum percent reduction from baseline Best confirmed response PR SD PD NE Rysunek 2. Wykres kaskadowy przedstawiające procentową redukcję guza. Redukcja guza w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z RDŻ z mutacją BRAFV600E według oceny badacza; PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, NE – brak możliwości oceny [Subbiah 2024] Maximum percent reduction from baseline Best confirmed response CR PR SD PD NE Rysunek 3. Wykres kaskadowy przedstawiające procentową redukcję guza. Redukcja guza w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów z RDŻ z mutacją BRAFV600E według niezależnej oceny radiologicznej; PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, NE – brak możliwości oceny [Subbiah 2024]

Badanie	Metodyka	Wyniki
		• Czas trwania odpowiedzi (95%CI) [ocena badacza] = 8,9 miesiąca (5,6; 13,7); • Czas trwania odpowiedzi (95%CI) [niezależna ocena radiologiczna] = 10,4 miesiąca (4,6; 14,9); • Mediana PFS (95%CI) [ocena badacza] = 9,0 (5,5; 9,4); • Mediana PFS (95%CI) [niezależna ocena radiologiczna] = 7,5 (5,4; 12,9); • Mediana OS (95%CI) = 13,5 miesiąca (10,4; 17,6). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> <i>Ogólna populacja badania:</i> Niezależnie od związku z ocenianym leczeniem, działania niepożądane (AE) zgłaszano u 201 (97,6%) pacjentów we wszystkich kohortach. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (≥20% pacjentów) były: gorączka (n = 113, 54,9%), zmęczenie (n = 87, 42,2%) i nudności (n = 86, 41,7%). We wszystkich kohortach 181 (87,9%) pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia) związane z dabrafensybem lub trametynibem. Najczęstsze (≥10% pacjentów) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to: gorączka (n = 84, 40,8%), zmęczenie (n = 53, 25,7%), dreszcze (n = 52, 25,7%), nudności (n = 49, 23,8%) i wysypka (n = 42, 20,4%). Niezależnie od związku z badanym lekiem, u 122 (59,2%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia (3. stopień: 50,5% i 4. stopień: 8,7%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3/4 stopnia była neutropenia, która wystąpiła u 15 (7,3%) pacjentów, a następnie anemia (6,3%) i zapalenie płuc (5,3%). Dziewięciu (4,4%) pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych 5. stopnia: jeden pacjent miał posocznice, zapalenie płuc i wysięk opłucnowy; jeden miał posocznice i zapalenie płuc; a pozostałych siedmiu miało zatorowość płucną, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, gruczolakoraka trzustki, zapalenie uchyłków, posocznice, posocznice i krwotoczny udar mózgu. Żadne z tych zdarzeń nie było związane z badanym lekiem. Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI) zaliczono toksyczność skórą (n = 123, 59,7%), gorączkę (n = 113, 54,9%), zaburzenia czynności wątroby (n = 72, 35,0%), krwawienia (n = 62, 30,1%), neutropenię (n = 54, 26,2%), zdarzenia oczne (n = 54, 26,2%), hiperglikemię (n = 50, 24,3%), nowe nowotwory pierwotne lub wtórne (n = 29, 14,1%), nadciśnienie (n = 22, 10,7%), zdarzenia związane z sercem (n = 20, 9,7%), nadwrażliwość (n = 20, 9,7%), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (n = 12, 5,8%), niewydolność nerkowa przednerkowa i właściwa (n = 8, 3,9%), zapalenie płuc i śródmiąższowa choroba płuc (n = 5, 2,4%), zapalenie trzustki (n = 4, 1,9%) i zapalenie błony naczyniowej oka (n = 4, 1,9%). Wśród pacjentów, u których wystąpiły AESI, odnotowano trzy zgony. Jeden pacjent z kohorty z rakiem anaplastycznym tarczycy, zmarł z powodu zatorowości płucnej, a dwóch pacjentów z kohorty z białaczką włochatokomórkową, zmarło odpowiednio z powodu gruczolakoraka trzustki i krwotocznego udaru mózgu. Żadne z tych zdarzeń nie miało związku z badanym lekiem. We wszystkich kohortach, 93 (45,1%) pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) niezależnie od związku z badanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi (≥5 pacjentów) SAE były: gorączka (n = 23, 11,2%), zapalenie płuc (n = 13, 6,3%), zakażenie dróg moczowych (n = 8, 3,9%), wymioty (n = 7, 3,4%) i posocznica (n = 5, 2,4%). Podejrzewa się, że SAE związane z badanym leczeniem wystąpiły u 46 (22,3%) pacjentów. Gorączka była najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem u 19 (9,2%) pacjentów, a następnie nowotwór podstawnokomórkowy, zmniejszenie liczby neutrofili, rak płaskonabłonkowy (n = 3, 1,5%), rak płaskonabłonkowy skóry (n = 3, 1,5%) oraz dreszcze, leukopenię, nudności i wymioty (n = 2, po 1% każde). <i>Oceniana populacja (RDŻ):</i> Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AE) raportowano u wszystkich pacjentów z kohorty RDŻ (N = 43). Poszczególne zdarzenia niepożądane n (%): • gorączka – 29 (67,4%);

Badanie	Metodyka	Wyniki
		• zmęczenie – 14 (32,6%); • nudności – 18 (41,9%); • dreszcze – 12 (27,9%); • bóle głowy – 10 (23,3%); • zatwardzenia – 9 (20,9%); • wymioty 15 (34,9%); • kaszel – 10 (23,3%); • biegunka – 14 (32,6%); • wysypka – 12 (27,9%); • wzrost markerów wątrobowych – 11 (25,6%); • anemia – 10 (23,3%); • ból stawów – 6 (14%); • hiperglikemia - 8 (18,6%); • obrzęk obwodowy – 4 (9,3%); • ból mięśni – 8 (18,6%). Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane: • jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane – 17 (39,5%); • gorączka – 9 (20,9%); • zapalenie płuca – 1 (2,3%); • infekcja dróg moczowych – 1 (2,3%); • wymioty – 1 (2,3%); • sepsa – 3 (7%); • ostre uszkodzenie nerek – 1 (2,3%); • zapalenie dróg żółciowych – 3 (7%); • odwodnienie – 1 (2,3%); • migotanie przedsionków - 1 (2,3%); • biegunka - 1 (2,3%); • neutropenia gorączkowa - 1 (2,3%); • złamanie szyjki kości udowej - 1 (2,3%). W kohorcie RDŻ dwóch (4,7%) pacjentów zmarło z powodu posocznicy. Żadne z śmiertelnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z badanym lekiem.

7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametynilbem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynilbem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynilbem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 20\%$) terapii skojarzonej należą: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Tafinlar i Mekinist przedstawiono poniżej. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametynilb w skojarzeniu z dabrafenibem (1 076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiek kolczystokomórkowy), brodawczak (brodawczak, brodawczak skóry), brodawka łojotokowa
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze
Zaburzenia krwi i ładu chłonnego	Często	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość na leki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, krwotok (krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon)
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie (rumień, rumień uogólniony)
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa,

		zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, uogólnione złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie refundowane są w ramach 2 programów lekowych: B.177 „LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY CHORYCH NA GLEJAKA (ICD-10: C71)” oraz B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)”, po 2 preparaty zawierające substancje dabrafenib i trametytib, odpowiednio Finlee i Spexotras, (w PL: B.177), Tafinlar i Mekinist (w PL: B.59).

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

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. produkty lecznicze Tafinlar i Mekinist są aktualnie objęte refundacją w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Produkt leczniczy Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kapsułek, kod EAN: 05909991078607 refundowany jest w ramach grupy limitowej „1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 4 951,21 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Produkt leczniczy Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kapsułek, kod EAN: 05909991078645 również refundowany jest w ramach grupy limitowej „1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 21 219,44 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Cena hurtowa brutto za jedną kapsułkę wynosi zatem 176,83 PLN.

Produkt leczniczy Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabletek, kod EAN: 05909991141851 refundowany jest w ramach grupy limitowej „1157.0, Trametytib”, a jego cena hurtowa brutto wynosi 18 207,86 PLN (limit finansowania równy jest CHB). Cena hurtowa brutto za jedną kapsułkę wynosi zatem 606,93 PLN.

Liczebność populacji uwzględniono na podstawie opinii eksperta klinicznego: 15-30 pacjentów/rok.

W ramach obliczeń uwzględniono takie samo dawkowanie jak w badaniu ROAR: dabrafenib 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) w skojarzeniu z trametytibem 2 mg raz na dobę.

W ciągu roku 1 pacjent zużyje:

- 12 opakowań po 120 kapsułek a 75 mg dabrafenibu;
- 12 opakowań po 30 tabletek a 2 mg trametytibu;

Tabela 6. Wyniki BIA

Populacja	Roczny koszt terapii dabrafenibem [PLN]	Roczny koszt terapii trametytibem [PLN]	Roczny koszt terapii skojarzonej [PLN]
1 pacjent	254 633	218 494	473 127
15 pacjentów	3 819 499	3 277 414	7 096 914
30 pacjentów	7 638 998	6 554 829	14 193 828

Roczne wydatki płatnika na refundację terapii skojarzonej dabrafenib + trametytib wynoszą 7,1 mln PLN dla 15 pacjentów i 14,2 mln PLN dla 30 pacjentów

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.), pismem z dnia 05.08.2025 r. znak PLR2.4504.677.2025.DW (data wpływu do AOTMiT: 05.08.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- dabrafenib + trametynib;

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, z obecną mutacją V600E w genie BRAF, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (2 linia leczenia), w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Aktualnie refundowane są w ramach 2 programów lekowych: B.177 „LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY CHORYCH NA GLEJAKA (ICD-10: C71)” oraz B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)”, po 2 preparaty zawierające substancje dabrafenib i trametynib, odpowiednio Finlee i Spexotras, (w PL: B.177), Tafinlar i Mekinist (w PL: B.59).

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi mniej niż 10% przypadków RDŻ.

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

Większość chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo). Pojawienie się żółtaczki i świadu świadczy zwykle o znacznym zaawansowaniu raka; u większości chorych na tym etapie jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia nie przekracza zazwyczaj 12 mies. od chwili rozpoznania.

Alternatywne technologie medyczne

Oceniane wskazanie obejmuje 2 linie leczenia systemowego zaawansowanego raka dróg żółciowych, po terapii 1 linii z zastosowaniem cisplatyny i gemcytabiny lub cisplatyny i gemcytabiny w skojarzeniu z durwalumabem (zalecane standardowe terapie 1 linii).

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

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

- katalog chemioterapii: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid;
- katalog apteczny: doksorubicyna;

Opinia Eksperta Klinicznego

dr hab. n. med. Bożena J. Cybulska-Stopa:

Własne stanowisko ws. ocenianej technologii medycznej:

„Dabrafenib w skojarzeniu z trametinibem u chorych na raka dróg żółciowych z mutacją BRAF V600E wykazuje wysoką skuteczność (odsetek odpowiedzi ~50%) w sytuacji, gdy standardowa chemioterapia w drugiej linii daje minimalne korzyści. Ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów kwalifikujących się rocznie w Polsce (kilkanaście osób), refundacja miałaby znikomy wpływ budżetowy, a jednocześnie wypełnia istotną lukę terapeutyczną. Rekomenduję objęcie refundacją w/w terapii.

Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„1) Silna, ukierunkowana skuteczność przy dużej potrzebie medycznej

W badaniu fazy II ROAR u chorych na RDŻ z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47–51%, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny. To zdecydowanie wyższa aktywność niż klasyczna II linia cytostatyków w raku dróg żółciowych.

Standardowa chemioterapia w II linii (np. FOLFOX) daje słabe rezultaty: mediana OS ~6,2 vs 5,3 miesiąca dla leczenia objawowego przy słabym odpowiedziach na terapię.

2) Rekomendacje i wytyczne

FDA (USA) przyznała w 2022 r. wskazania dla dabrafenibu + trametinibu w guzach litych z mutacją BRAF po progresji — obejmuje to także raka dróg żółciowych (RDŻ). NCCN rekomenduje profilowanie molekularne w RDŻ, a przy BRAF V600E dopuszcza dabrafenib + trametinib jako opcję leczenia systemowego.

3) Mała populacja = niewielki wpływ budżetowy

Mutacja BRAF V600E w RDŻ występuje rzadko (zazwyczaj ~1–3%, w niektórych źródłach do ~5%; częściej w cholangiocarcinoma wewnątrzwątrobowym). Zatem koszt refundacji dotyczy niewielkiej, jasno zdefiniowanej grupy, przy jednoczesnym wyraźnym zysku klinicznym.

4) Precyzyjna medycyna = właściwy lek dla właściwego chorego

Mutacja w genie BRAF powoduje stałą aktywację szlaku MAPK/MEK/ERK i niekontrolowane podziały komórek. Dabrafenib (inhibitor BRAF) + trametinib (inhibitor MEK) blokuje dokładnie w tę zmianę. W efekcie uzyskujemy szybkie i głębsze odpowiedzi u pacjentów z aktywną mutacją, którzy wyczerpali standardowe terapie.”

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

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

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

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

Odpowiedzi na leczenie (n):

- ocena badacza:
 - odpowiedź całkowita: 0% (0);

- odpowiedź częściowa: 53% (23);
- stabilizacja choroby: 37% (16);
- progresja choroby: 7% (3);
- brak możliwości oceny: 2% (1);
- niezależna ocena radiologiczna:
 - odpowiedź całkowita: 2% (1);
 - odpowiedź częściowa: 44% (19);
 - stabilizacja choroby: 35% (15);
 - progresja choroby: 14% (6);
 - brak możliwości oceny: 5% (2).

Bezpieczeństwo – całkowita populacja badania:

Niezależnie od związku z ocenianym leczeniem, działania niepożądane (AE) zgłaszano u 201 (97,6%) pacjentów we wszystkich kohortach. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$ pacjentów) były: gorączka (n = 113, 54,9%), zmęczenie (n = 87, 42,2%) i nudności (n = 86, 41,7%).

We wszystkich kohortach 181 (87,9%) pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia) związane z dabrafenysybem lub trametynibem. Najczęstsze ($\geq 10\%$ pacjentów) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to: gorączka (n = 84, 40,8%), zmęczenie (n = 53, 25,7%), dreszcze (n = 52, 25,7%), nudności (n = 49, 23,8%) i wysypka (n = 42, 20,4%).

We wszystkich kohortach, 93 (45,1%) pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) niezależnie od związku z badanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi (≥ 5 pacjentów) SAE były: gorączka (n = 23, 11,2%), zapalenie płuc (n = 13, 6,3%), zakażenie dróg moczowych (n = 8, 3,9%), wymioty (n = 7, 3,4%) i posocznica (n = 5, 2,4%). Podejrzewa się, że SAE związane z badanym leczeniem wystąpiły u 46 (22,3%) pacjentów. Gorączka była najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem u 19 (9,2%) pacjentów, a następnie nowotwór podstawnokomórkowy, zmniejszenie liczby neutrofilii, rak płaskonabłonkowy (n = 3, 1,5%), rak płaskonabłonkowy skóry (n = 3, 1,5%) oraz dreszcze, leukopenię, nudności i wymioty (n = 2, po 1% każde).

Bezpieczeństwo – RDŻ

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AE) raportowano u wszystkich pacjentów z kohorty RDŻ (N = 43), 2 (4,7%) pacjentów zmarło z powodu posocznicy. Żadne z śmiertelnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z badanym lekiem.

Profil występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych jest zgodny z profilem dla całkowitej populacji badania.

Rekomendacje kliniczne

Opisano 7 dokumentów wytycznych (polskie Krzakowski 2025, europejskie ESMO 2023 i 2024, EASL 2025, amerykańskie NCCN 2025, brytyjskie BSG 2024 oraz chińskie Wang 2024).

Zgodnie z większością dokumentów standardowym postępowaniem 2 linii leczenia systemowego zaawansowanego RDŻ jest schemat chemioterapii FOLFOX. Zastosowanie znajdują również inne schematy chemioterapii (FOLFIRI, irynotekan liposomalny + fluorouracil + leukoworyna, regorafenib).

We wszystkich dokumentach wskazano, iż w miarę możliwości należy przeprowadzić badania molekularne w celu wykrycia potencjalnych celów terapii celowanej. Leki ukierunkowane na cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności.

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

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Liczebność populacji uwzględniono na podstawie opinii eksperta klinicznego: 15-30 pacjentów/rok.

W ramach obliczeń uwzględniono takie samo dawkowanie jak w badaniu ROAR: dabrafenib 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) w skojarzeniu z trametynibem 2 mg raz na dobę.

W ciągu roku 1 pacjent zużyje:

- 12 opakowań po 120 kapsułek a 75 mg dabrafenibu;
- 12 opakowań po 30 tabletek a 2 mg trametynibu;

Roczne wydatki płatnika na refundację terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib wynoszą 7,1 mln PLN dla 15 pacjentów i 14,2 mln PLN dla 30 pacjentów.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Subbiah 2020	V. Subbiah, U. Lassen, E. Élez, Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial, <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21: 1234–43
Subbiah 2022	V. Subbiah, R. J. Kreitman, Z. A. Wainberg, Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 33, Issue 4, April 2022, Pages 406–415
Subbiah 2023	Subbiah, V., Kreitman, R.J., Wainberg, Z.A. et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. <i>Nat Med</i> 29, 1103–1112 (2023). https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8

Rekomendacje kliniczne

Krzakowski 2025	M. Krzakowski, P. Potemski, M. Grąt, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych, <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA</i> 2025, tom 11, nr 2
BGS 2024	Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma <i>Gut</i> 2024;73:16–46.
EASL 2025	European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma, <i>Journal of Hepatology</i> , July 2025. vol. 83 j 211–238
ESMO 2023	A. Vogel, J. Bridgewater, J. Edeline, Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> Volume 34, Issue 2, February 2023, Pages 127–140
ESMO 2024	A. Vogel, M. Ducreux, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer, <i>ESMO Open</i> Volume 10, Issue 1, January 2025, 104003
NCCN 2025	A.B. Benson 3rd, M.I. D'Angelica, T. Abrams, Biliary Tract Cancers, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology, <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2025 Sep;23(9):403–418.
Wang 2024	X. Wang, Y. Bai, N. Chai, Chinese national clinical practice guideline on diagnosis and treatment of biliary tract cancers, <i>Chinese Medical Journal</i> 2024;137(19)

Pozostałe publikacje

Lamarca 2021	Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021;22(5):690–701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9;
ChPL Tabinlar	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140585/anx_140585_pl.pdf
ChPL Mekinist	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
19	(((((Bile Duct[Title/Abstract] OR ("Bile Ducts"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])))) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh])) AND (((Tafinlar[Title/Abstract] OR (dabrafenib[Title/Abstract]) OR ("dabrafenib" [Supplementary Concept]))	3
18	((Tafinlar[Title/Abstract] OR (dabrafenib[Title/Abstract]) OR ("dabrafenib" [Supplementary Concept])	2,184
17	(Tafinlar[Title/Abstract] OR (dabrafenib[Title/Abstract])	2,013
16	Tafinlar[Title/Abstract]	24
15	dabrafenib[Title/Abstract]	2,011
14	"dabrafenib" [Supplementary Concept]	971
13	(((((Bile Duct[Title/Abstract] OR ("Bile Ducts"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])))) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh]))	37,096
12	((Bile Duct[Title/Abstract] OR ("Bile Ducts"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	30,829
11	(Bile Duct[Title/Abstract] OR ("Bile Ducts"[Mesh]))	80,969
10	Bile Duct[Title/Abstract]	48,129
9	"Bile Ducts"[Mesh]	52,795
8	("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	5,421,380
7	"Neoplasms"[Mesh]	4,145,348
6	(((((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	4,098,074
5	carcinoma*[Title/Abstract]	854,512
4	neoplasm*[Title/Abstract]	338,896
3	tumor*[Title/Abstract]	1,978,431
2	Cancer*[Title/Abstract]	2,600,056
1	"Bile Duct Neoplasms"[Mesh]	23,889
19	(((((Bile Duct[Title/Abstract] OR ("Bile Ducts"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer*[Title/Abstract] OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])))) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh])) AND (((Tafinlar[Title/Abstract] OR (dabrafenib[Title/Abstract]) OR ("dabrafenib" [Supplementary Concept]))	3

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	bile duct cancer/ or bile duct carcinoma/	45654
2	exp bile duct/	64789
3	exp malignant neoplasm/	4597230
4	bile duct.ab,hw,kf,ti.	140999
5	"cancer*".ab,hw,kf,ti.	4793209
6	"tumor*".ab,hw,kf,ti.	3843019
7	"neoplasm*".ab,hw,kf,ti.	1098369

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	"carcinoma*".ab,hw,kf,ti.	1429017
9	5 or 6 or 7 or 8	6603765
10	3 or 9	6973824
11	2 or 4	161562
12	10 and 11	81120
13	1 or 12	81120
14	dabrafenib/	8794
15	dabrafenib.ab,hw,kf,ti.	9184
16	Tafinlar.ab,hw,kf,ti.	34
17	15 or 16	9185
18	14 or 17	9185
19	13 and 18	173

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	429
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	128995
#3	(tumor*):ti,ab,kw OR (cancer*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	283870
#4	#2 OR #3	297175
#5	MeSH descriptor: [Bile Ducts] explode all trees	679
#6	(Bile Duct):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4174
#7	#5 OR #6	4246
#8	#7 AND #4	1751
#9	#8 OR #1	1751
#10	(dabrafenib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	324
#11	(Tafinlar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#12	#10 OR #11	325
#13	#12 AND #9	1

11.2. Refundowane produktu lecznicze

Tabela 10. Oceniane produkty lecznicze. Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib								
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	120	05909991078591	13345,56	14146,29	14146,29	bezpłatny	0
	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	28	05909991078584	3113,96	3300,80	3300,80	bezpłatny	0
	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	120	05909991078645	20018,34	21219,44	21219,43	bezpłatny	0
	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	28	05909991078607	4670,95	4951,21	4951,20	bezpłatny	0
1136.1, Dabrafenib-2								
Dabrafenibum	Finlee, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg	210 szt.	07613421107598	4670,95	4951,21	4951,21	bezpłatny	0
1157.0, Tramety nib								
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05909991141813	4294,31	4551,96	4551,96	bezpłatny	0
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg	30 szt.	05909991141851	17177,23	18207,86	18207,84	bezpłatny	0
1157.1, Tramety nib-2								
Trametinibum	Spexotras, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,05 mg/ml	1 but.	09088885532749	1345,55	1426,28	1426,28	bezpłatny	0

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania