

Terapia skojarzona dabrafenibem
(Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®])
w leczeniu adjuwantowym czerniaka
z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III
po całkowitej resekcji

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

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

Wkład pracy

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

[REDACTED] – aktualizacja analizy

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.1.1 Etiologia i patogenezę	8
2.1.2 Rozpoznanie	9
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	13
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	14
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.2 Wybór populacji docelowej.....	17
3 Interwencja	18
3.1 Znaczenie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka	18
3.2 Charakterystyka interwencji	19
3.2.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	20
3.2.2 Mechanizm działania	21
3.2.3 Zarejestrowane wskazania	22
3.2.4 Dawkowanie i sposób podania	22
3.2.5 Przeciwwskazania.....	24
3.2.6 Przedawkowanie	24
3.2.7 Działania niepożądane	24
3.2.8 Monitorowanie stosowania technologii	27
3.2.9 Kompetencje personelu.....	27
3.2.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	27
3.3 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	28
3.3.1 Warunki refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	28
3.3.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem	29
3.3.3 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT	30
3.3.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
3.3.5 Refundowane technologie medyczne	34
3.3.5.1 Programy lekowe.....	34
3.3.5.1.1 B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43).....	35
3.3.5.1.2 B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)	35

3.3.5.1.3	B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) 36	
3.3.5.2	Chemioterapia.....	40
4	Komparator	50
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	50
4.2	Charakterystyka komparatora.....	51
5	Efekty zdrowotne.....	53
6	Rodzaj i jakość dowodów	54
7	Podsumowanie	55
8	Aneks	56
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	56
8.2	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry wg TNM opracowany przez <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - wersja 7.	57
8.3	Ocena stopnia sprawności w skali ECOG.....	59
8.4	Propozycja rozszerzenia programu lekowego	60
8.5	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1.....	68
8.6	Wycena świadczeń kosztochłonnych	72
Spis rycin		73
Spis tabel		74
Piśmiennictwo		76

Skróty i akronimy

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BCG	szczepionka <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BD	Stosowanie dwa razy na dobę
BRAF V600	Kodon V600 genu <i>BRAF</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTLA-4	Antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>)
DGN	Dolna granica normy
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ERK	Kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>extracellular signal-regulated kinases</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN α-2b	Interferon α-2b
IL-2	Interleukina 2
KKcz	Koncentrat krwinek czerwonych
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK1, MEK2	Kinazy białkowe aktywowane mitogenami
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death protein 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death-ligand 1</i>)
PegIFN-α-2b	Pegylowany interferon α-2b
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
TNM	Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka wg AJCC
T-VEC	Talimogen laherparepvek, immunoterapia wirusem onkolitycznym (ang. <i>talimogene laherparepvec</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji.

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są do końca poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. W przypadku czerniaka skóry najczęściej identyfikowane są mutacje w szlaku kinaz MAP (ok. 75% przypadków). Są to głównie wzajemnie wykluczające się mutacje *NRAS* (15-30%) i *BRAF* (50-80%). Najczęściej występującą mutacją *BRAF* jest substytucja kwasu glutaminowego w miejsce waliny w pozycji 600 (V600E), która stanowi ok. 70-90% wszystkich przypadków mutacji *BRAF* w czerniaku. Drugą w kolejności mutacją tego typu (6-30%) jest substytucja lizyny w miejsce waliny w pozycji 600 (V600K). Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe (z uwzględnieniem czynników ryzyka) i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę.

Czerniak jest nowotworem wyleczalnym we wczesnym stadium rozwoju. Przeżycie w czerniaku o grubości 0,75 mm jest bliskie 100%. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby, maleje wskaźnik przeżyć i wśród chorych z obecnością przerzutów czerniaka do narządów wewnętrznych (stopień IV) szansa przeżycia 15 lat wynosi zaledwie 2%. W Polsce w 2014 r. odnotowano 3109 zachorowań; współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 4,8/100 tysięcy u kobiet i 5,1/100 tysięcy u mężczyzn, a współczynnik umieralności 1,4/100 tysięcy u kobiet i 2,2/100 tysięcy u mężczyzn.

Aktualnym postępowaniem medycznym w przypadku czerniaka jest resekcja zmian nowotworowych. Podejmowane po resekcji leczenie adjuwantowe czerniaka ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub przerzutów odległych i w perspektywie długofalowej zapobieganiu progresji do bardziej zaawansowanego stadium klinicznego choroby. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (NCCN 2018) proponują u pacjentów z czerniakiem III stopnia po resekcji leczenie adjuwantowe terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem, która jest skuteczna u pacjentów z mutacją *BRAF* V600 lub leczenie wysokimi dawkami interferonu α -2b, który powoduje istotne działania niepożądane oraz jest skuteczny w wąskiej grupie pacjentów tj. z owrzodzeniem ogniska pierwotnego. W większości państw, również w Polsce, ze względu na dotychczasowy brak skutecznej technologii medycznej w tym wskazaniu, terapią standardową w przypadku czerniaka po całkowitej resekcji jest obserwacja pacjenta.

Dabrafenib (Tafinlar®) jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne *BRAF* prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Trametynib (Mekinist®) jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją *BRAF* V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest terapia standardowa, którą w większości krajów stanowi obserwacja pacjenta do czasu wystąpienia progresji choroby.

Wstępnie zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. COMBI-AD jest poprawnie zaprojektowanym badaniem klinicznym o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane. Badanie COMBI-AD przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby,

porównano w nim skuteczność 12-miesięcznej terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z placebo.

Leczenie czerniaka w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach trzech programów lekowych: B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” oraz B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”. Wnioskuje się o rozszerzenie dostępności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” o wskazanie stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAFV600* po całkowitej resekcji.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III po całkowitej resekcji.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Etiologia i patogenezą

Czerniak (ICD-10: C43.0 - C43.9 (Tab. 1)) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są do końca poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzenia odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów *CDKN2A* i *CDK4*, stwierdzone w części czerniaków zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych). W przypadku czerniaka skóry najczęściej identyfikowane są mutacje w szlaku kinaz MAP (ok. 75% przypadków) (Gajewski 2016). Są to głównie wzajemnie wykluczające się mutacje *NRAS* (15-30%) i *BRAF* (50-80%). Najczęściej występującą mutacją *BRAF* jest substytucja kwasu glutaminowego w miejsce waliny w pozycji 600 (V600E), która stanowi ok. 70-90% wszystkich przypadków mutacji *BRAF* w czerniaku. Drugą w kolejności mutacją tego typu (6-30%) jest substytucja lizyny w miejsce waliny w pozycji 600 (V600K) (Ascierto 2012, Rubinstein 2010).

Tab. 1. Klasyfikacja czerniaka wg ICD-10.

Kod ICD-10	Choroba
C43.0	czerniak złośliwy wargi
C43.1	czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka
C43.2	czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego
C43.3	czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy
C43.4	czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi
C43.5	czerniak złośliwy tułowia (odbyt: brzeg i skóra; skóra okolicy odbytu; skóra piersi)
C43.6	czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem
C43.7	czerniak złośliwy kończyny dolnej, łącznie z biodrem
C43.8	czerniak złośliwy skóry przekraczający granice jednego umiejscowienia
C43.9	czerniak złośliwy skóry, umiejscowienie nieokreślone

Czynniki ryzyka (Gajewski 2016):

1. Obciążenie rodzinne - zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory krewny pierwszego stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych); wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. *familial atypical mole and melanoma syndrome* - FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi prawie 100%,
2. Zachorowania w przeszłości
 - a. na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka),
 - b. inny nowotwór złośliwy skóry (3-krotny wzrost ryzyka),

3. Znamiona melanocytowe: liczne (>50 przy >100 znamionach; 11-krotne zwiększenie ryzyka), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11-krotne zwiększenie ryzyka),
4. *Xeroderma pigmentosum*,
5. Jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3-krotne zwiększenie ryzyka),
6. Okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solarium),
7. Skłonność do oparzeń słonecznych,
8. Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po ≥ 5 epizodach oparzeń),
9. Immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu; ryzyko zwiększone 3-krotnie).

~60% czerniaków rozwija się w skórze niezmiętej.

Do zmian, na podłożu których może się rozwinąć czerniak, należą:

1. znamiona melanocytowe - powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które ujawniają się w różnym okresie życia
 - a. znamię dysplastyczne (atypowe),
 - b. znamię melanocytowe wrodzone,
 - c. znamię łączące (brzeżne),
 - d. znamię błękitne,
2. plamy barwnikowe (bardzo rzadko).

2.1.2 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe (z uwzględnieniem czynników ryzyka) i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy oraz skórę między palcami.

Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenie czerniaka:

1. kształt asymetryczny, nieregularny,
2. nierówny rozkład barwy,
3. nierówne brzegi,
4. zmiany w grubości i powierzchni zmiany,
5. wielkość >6 mm,
6. swędzenie.

Należy pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka pod paznokciowego, błony śluzowej (np. sromu, odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka.

Kryteria rozpoznania

Do potwierdzenia rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz rokowania konieczne jest badanie histologiczne. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem (1-3 mm), a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny, oraz kwalifikuje się chorych do biopsji węzła wartowniczego (jeśli grubość nacieku czerniaka wynosi ≥ 1 mm; obecnie rozważa się także wykonywanie biopsji węzła wartowniczego w przypadku niektórych czerniaków o grubości $>0,75$ mm) (Gajewski 2016).

Ocena zaawansowania

Obecnie zaleca się stosowanie 8. wersji klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) opartej na systemie TNM, obowiązującej od 2018 roku. (Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6). Jednocześnie w aneksie 8.2 zamieszczono 7. wersję klasyfikacji AJCC z 2010 roku, do której odnoszą się wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed 2018 rokiem. dla Do oceny głębokości naciekania skóry, co ma podstawowe znaczenia dla rokowania, stosuje się metodę Breslowa (Tab. 7, Ryc. 1) (skalę Clarka coraz rzadziej (Tab. 8, Ryc. 1)).

Tab. 2. Kategorie systemu TNM - cecha T (guz pierwotny) (AJCC 2017, Onkonet.pl).

Cecha T	Grubość nacieku (mm)	(Mikro-)owrzodzenie
T1	$\leq 1,00$	a: $< 0,8$ mm bez owrzodzenia
		b: $< 0,8$ mm z owrzodzeniem lub $0,8-1,0$ mm z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	1,01 - 2,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T3	2,01 - 4,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T4	$>4,00$	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem

Tab. 3. Kategorie systemu TNM - cecha N (regionalne węzły chłonne) według TNM AJCC.

Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	brak
N1	1	a: niejawny klinicznie*
		b: wykrywany klinicznie**
N2	2 - 3 do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzuty lub przerzuty (<i>in-transit</i> lub satelitarne) z obecnością przerzutów w 1 regionalnym węźle chłonnym	a: niejawny klinicznie*
		b: wykrywany klinicznie**
		c: przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza z obecnością przerzutów w 1 węźle chłonnym
N3	4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> /zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	a: utajone klinicznie przerzuty do węzłów chłonnych (4 lub więcej)
		b: wykrywane klinicznie przerzuty do węzłów chłonnych (4 lub więcej)
		c: przerzuty (satelitarne lub <i>in-transit</i>) z obecnością przerzutów w 2 lub więcej węzłach chłonnych

Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
<p>*Utajony klinicznie przerzut w węźle chłonnym - stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego klinicznie lub radiologicznie, po wykonanej biopsji węzła wartowniczego.</p> <p>**Wykrywany klinicznie przerzut w węźle chłonnym - potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego klinicznie, potwierdzonym w badaniu radiologicznym lub ultrasonograficznym i zwykle, ale nie koniecznie, potwierdzony przez biopsję.</p> <p>Satelitoza - naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry.</p> <p><i>In-transit</i> - przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki.</p>		

Tab. 4. Kategorie systemu TNM - cecha M (przerzuty o dległe) według TNM AJCC.

Cecha M*	Umiejscowienie przerzutów
M0	bez przerzutów odległych
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem
M1b	płuca
M1c	inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem przerzutów do OUN
M1d	przerzuty do OUN

* dodatkowe oznaczenie dla cechy M: (0) - niepodwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej; (1) podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej
 OUN - ośrodkowy układ nerwowy

Tab. 5. Kategorie stopni zaawansowania czerniaka według TNM AJCC - ocena kliniczna.

Stopnie patologiczne	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Każdy T	N ≥ 1	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

Tab. 6. Kategorie stopni zaawansowania czerniaka według TNM AJCC - ocena patologiczna.

Stopnie patologiczne	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0

Stopnie patologiczne	T	N	M
IIIA	T1a/b-2a	N1a	M0
	T1a/b-2a	N2a	M0
IIIB	T1a/b-2a	N1b/c	M0
	T1a/b-2a	N2b	M0
IIIC	T0	N2b/c,N3b/c	M0
	T1a/b,T2a/b,T3a	N2c,N3a/b/c	M0
	T3b,T4a	Każde N ≥ N1	M0
	T4b	N1a/b/c,N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

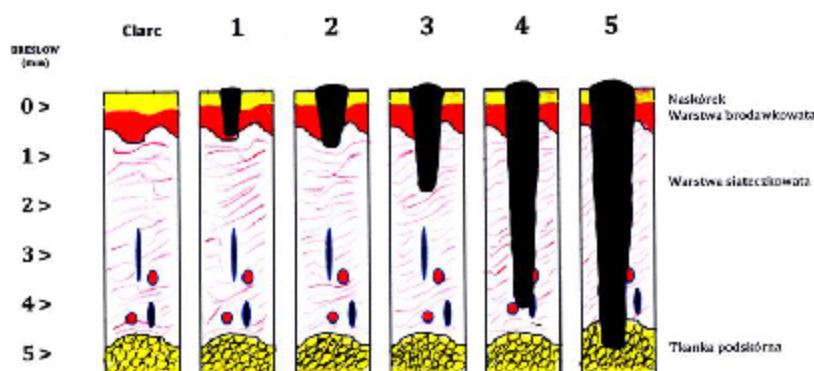
Tab. 7. Skala Bresłowa oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka.

Stadium	Grubość
I	<0,75 mm
II	0,76 - 1,50 mm
III	1,51 - 2,25 mm
IV	2,26 - 3,00 mm
V	>3,00 mm

Tab. 8. Skala Clarka oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka.

Stopień Clarka	Głębokość naciekania
I	naciek ograniczony do naskórka
II	naciek przechodzący do górnych części warstwy brodawkowej
III	naciek zajmujący całą warstwę brodawkową
IV	naciek przechodzący do warstwy siateczkowej
V	naciek sięgający do tkanki podskórnej

Ryc. 1. Skale Bresłowa i Clarka oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka (Onkonet).



2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Postaci kliniczne czerniaka skóry:

1. postać powierzchniowa (ang. *superficial spreading melanoma* - SSM; 30-40% przypadków; w Polsce przybywa tej postaci)
2. postać guzowata (ang. *nodular melanoma* - NM; 50-60% w Polsce ubywa tej postaci)
3. czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo malignant melanoma* - LMM; 5-10%)
4. czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ang. *acral lentiginous melanoma* - ALM; 5%)
5. czerniak pod paznokciowy (ang. *subungual melanoma* - SM; 5%).

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W postaci wczesnej czerniaka skóry zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych i poszarpanych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W postaci zaawansowanej często są uwypuklone ponad poziom skóry, w części przypadków owrzodziałe z wysiękiem surowiczno-krwistym na powierzchni.

Czasem pierwszym objawem czerniaka jest powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar, w którym rozwinął się nowotwór (np. w przypadku czerniaka odbytu lub czerniaka pod paznokciowego).

Przebieg naturalny

Czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in-transit*), węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach, niż na tułowiu. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w mniej niż 12 miesięcy.

Rokowania

Czerniak jest nowotworem wyleczalnym we wczesnym stadium rozwoju. Przeżycie w czerniaku o grubości 0,75 mm jest bliskie 100%. Warunkiem wyleczalności jest wczesne wykrycie nowotworu i jego szybkie wycięcie, dlatego też tak ważna jest profilaktyka czerniaka (Onkonet). Rokowanie u chorych w I stadium zaawansowania klinicznego, czyli z czerniakiem w fazie wzrostu miejscowego (ograniczonym do ogniska pierwotnego) o grubości nacieku nieprzekraczającej 2 mm i bez owrzodzenia jest dobre - nawet 90% przeżywa 10 lat po leczeniu chirurgicznym. Rzadko obserwowane w tej grupie chorych przerzuty lub nawroty następują przede wszystkim na drodze krwiopochodnej i są zwykle wieloogniskowe. Natomiast rokowanie w przypadku czerniaka bardziej zaawansowanego miejscowo, tzn. o grubości nacieku powyżej 2 mm (II stopień zaawansowania klinicznego) i/lub przerzutami w węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego) jest zdecydowanie gorsze, a wskaźnik przeżyć 10-letnich waha się między 15-65%.

Wśród chorych z obecnością przerzutów czerniaka do narządów wewnętrznych szansa przeżycia 15 lat wynosi zaledwie 2% (Krzakowski 2003). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia (Gajewski 2016). Obecność mutacji w genie kodującym *BRAF* nie jest związana z grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow lub ze skróceniem okresu pomiędzy jego zdiagnozowaniem a pojawieniem się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci czerniaka. Stwierdzono natomiast związek pomiędzy występowaniem mutacji w genie *BRAF* i krótszym czasem przeżycia chorych w 4. stopniu zaawansowania choroby (Long 2011).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Czerniak stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów i 5-7% nowotworów skóry (Onkonet). W Polsce w 2015 r. odnotowano 3600 zachorowań; współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 5,5/100 tysięcy u kobiet i 6,0/100 tysięcy u mężczyzn, a współczynnik umieralności 1,47/100 tysięcy u kobiet i 2,44/100 tysięcy u mężczyzn (Didkowska 2017). Według danych WHO szacowany 5-letni wskaźnik chorobowości czerniaka w Polsce wśród populacji w wieku > 15 lat wynosi 22,4/100 tys. wśród kobiet i 28,4/100 tys. wśród mężczyzn (GLOBOCAN). Na świecie najwyższa zachorowalność występuje w Australii (28,9/100 tysięcy mężczyzn i 25,3/100 tysięcy kobiet). Mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną szybko (odpowiednio 10% i 8% rocznie) (Gajewski 2016).

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obowiązuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz, jeśli to możliwe, biopsja węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze sływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji tego węzła wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego sływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi - i najlepiej potwierdzonymi cytologicznie - przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.

Zalecany margines chirurgiczny zdrowej skóry dla tzw. cienkich czerniaków (grubość nacieku ≤ 2 mm) wynosi 1 cm, a w przypadku głębszego nacieku - 2 cm (Gajewski 2016).

Leczenie adjuwantowe

Leczenie adjuwantowe (uzupełniające) jest leczeniem podejmowanym po początkowym leczeniu przeciwnowotworowym, najczęściej chirurgicznym, mającym na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby a docelowo wydłużenie przeżycia chorych (NCI). Wytyczne praktyki klinicznej podają kilka możliwości stosowania u pacjentów adjuwantowej immunoterapii lub chemioterapii, jednak są one ograniczone do grup chorych odnoszących największe korzyści (NCCN 2018, ESMO 2015, Rutkowski 2016, Rutkowski 2018, porównaj Tab. 9). Wytyczne wskazują, że zastosowanie terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem III stopnia po resekcji i wybór zastosowanego leku powinien zależeć od ryzyka nawrotu, wieku pacjenta, ogólnego stanu pacjenta oraz chorób współistniejących. Jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie do stosowania w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem do 2018 roku był interferon α -2b (EMA 2018). Wyniki metaanaliz wskazują, że największe korzyści z terapii adjuwantowej interferonem α -2b odnoszą pacjenci, u których wystąpiło owrzodzenie

ogniska pierwotnego czerniaka, zwłaszcza w podgrupie z mikroprzerzutami do węzła wartowniczego. U pacjentów z przerzutami odległymi taki efekt terapeutyczny nie występuje. Ponadto terapia adjuwantowa wysokimi dawkami interferonu α -2b powinna być zindywidualizowana z powodu istotnych działań niepożądanych (ESMO 2015, Rutkowski 2016, Rutkowski 2018). Zaznaczyć należy, że europejskie wytyczne opublikowane zostały w 2015 roku wobec czego nie odnoszą się do najnowszych leków zarejestrowanych dla pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji tj. dabrafenibu i trametynibu. Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN z 2018 roku rekomendują stosowanie terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji u pacjentów z czerniakiem III stopnia i mutacją *BRAF* i jednocześnie nie wymieniają adjuwantowego leczenia interferonem α 2b jako opcji terapeutycznej dla tego stopnia zaawansowania nowotworu (NCCN 2018).

Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsiańnego

1. **Izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii** polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytostaticznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda wykorzystywana w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit* (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych; powstają z komórek nowotworowych, które uwięzły w naczyniach chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. **Chemioterapia** z użyciem jednego cytostatyku, np. dakarbazyny (odsetek remisji ~20%, a remisji całkowitych <5%). Wykazano także znaczący efekt **immunoterapii** (ipilimumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 [cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4] i zwiększające przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu) oraz **leków selektywnie blokujących BRAF** (wemurafenib, dabrafenib, trametynib; można stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji *BRAF* V600). Ponadto w ostatnim czasie wprowadzono kolejne leki aktywne u chorych na zaawansowanego czerniaka: niwolumab (monoklonalne przeciwciało o działaniu blokującym receptor programowej śmierci typu 1 - PD-1) i pembrolizumab (monoklonalne przeciwciało o działaniu blokującym ligand receptora - PD-1).
3. **Wycięcie przerzutów odległych czerniaka** rozważa się w szczególnych przypadkach - gdy: przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 miesiącach od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 miesiące.
4. Dotychczasowe wyniki badań nad **szczepionkami** w leczeniu rozsiańnego czerniaka nie są zadowalające.

Badania kontrolne

Przez pierwsze 2 lata należy wykonywać badania kontrolne co 2-3 miesiące. Jeśli regionalne węzły chłonne nie zostały usunięte, badania należy przeprowadzać raz w miesiącu.

Po 2 latach badania wykonuje się co 3-6 miesięcy, po 5 latach - co 6-12 miesięcy. Indywidualna częstość badań kontrolnych zależy przede wszystkim od głębokości naciekania czerniaka, czyli od ryzyka nawrotu choroby.

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących wykonywania badań obrazowych, ale często zaleca się, aby co 6 miesięcy wykonywać RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Jeśli regionalne węzły chłonne nie zostały usunięte, badanie USG tej okolicy należy wykonywać co 3 miesiące przez minimum 2 lata po operacji (Gajewski 2016).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W poniższej tabeli (Tab. 9) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące leczenia czerniaka zawarte w zidentyfikowanych wytycznych.

Tab. 9. Przegląd rekomendowanych interwencji w czerniaku wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Stopień zaawansowania nowotworu	Rekomendowane interwencje
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, 2015 (Polska) (Rutkowski 2016)	guz pierwotny	leczenie chirurgiczne
	stopień IIB i III	wysokie dawki IFN α -2b (terapia zindywidualizowana z powodu istotnych działań niepożądanych i korzyści tylko dla konkretnych podgrup pacjentów)
	stopień IV	dakarbazyne, ipilimumab
	stopień IV z mutacją <i>BRAF</i>	kobimetynib, wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib/wemurafenib, dabrafenib/trametynib
ESMO 2015 (Europa)	guz pierwotny	leczenie chirurgiczne
	guz pierwotny w stopniu IIB/IIC lub po całkowitej resekcji węzłów chłonnych z przerzutami	IFN α -2b, ipilimumab
	guz pierwotny po nieodpowiedniej resekcji	radioterapia
	stopień III po resekcji	IFN α -2b tylko u pacjentów z owrzodzeniem ogniska pierwotnego, którzy tolerują stosowanie interferonu, elektrochemioterapia, T-VEC
	stopień III nieresekcyjny	elektrochemioterapia, T-VEC, izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna, radioterapia
	stopień IV	ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab
	stopień IV z mutacją <i>BRAF</i>	wemurafenib, enkorafenib, dabrafenib pojedynczo lub w połączeniu z trametynibem, binimetynibem, kobimetynibem
NCI 2018 (USA)	guz pierwotny stopień 0	leczenie chirurgiczne
	guz pierwotny stopień I	leczenie chirurgiczne z lub bez resekcji węzłów
	stopień II	leczenie chirurgiczne z lub bez resekcji węzłów
	stopień III nieresekcyjny, IV i nawroty	pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, chemioterapia, leczenie paliatywne
	stopień III resekcyjny	leczenie chirurgiczne z lub bez resekcji węzłów niwolumab, ipilimumab IFN α -2b, dabrafenib/trametynib
NCCN 2018 (USA)	stopień 0 - IIA	leczenie chirurgiczne
	stopień IIB, IIC	leczenie chirurgiczne,

Organizacja, rok (kraj/region)	Stopień zaawansowania nowotworu	Rekomendowane interwencje
	stopień IIIA, IIIB, IIIC	leczenie chirurgiczne; resekcja węzłów chłonnych; adjuwantowe leczenie niwolumabem w stadium zaawansowania IIIB, IIIC; adjuwantowe leczenie pembrolizumabem; adjuwantowe leczenie dabrafenibem/trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600 i przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm w stadium IIIA oraz całego stadium IIIB i IIIC
	stopień IV resekcyjny	leczenie chirurgiczne, leczenie adjuwantowe: niwolumab, pembrolizumab, dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600 , wysokie dawki ipilimumabu
	stopień IV nieresekcyjny	radioterapia, T-VEC, leczenie paliatywne, najlepsza dostępna opieka
	przerzuty odległe lub czerniak nieresekcyjny	<u>Pierwsza i druga linia leczenia:</u> immunoterapia - pembrolizumab, niwolumab, niwolumab/ipilimumab, terapia celowana jeżeli wykryto mutację BRAF V600 - dabrafenib/trametynib , wemurafenib/kobimetynib, enkorafenib/binimetynib <u>Druga linia leczenia:</u> pembrolizumab, niwolumab, niwolumab/ipilimumab, terapia celowana jeżeli wykryto mutację BRAF V600 (dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib, enkorafenib/binimetynib) , ipilimumab, wysokie dawki interleukiny-2, leki cytotoksyczne, imatynib w przypadku mutacji KIT, opieka paliatywna

2.2 Wybór populacji docelowej

Leczenie adjuwantowe terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem dotyczy dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu IIIA z przerzutami powyżej 1 mm, IIIB lub IIIC (zgodnie z siódmą edycją kryteriów *American Joint Committee on Cancer*) z mutacją BRAF V600E lub V600K, którzy posiadają status równy 0 lub 1 w skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, skala 0-5, aneks 8.2), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Czas od resekcji przerzutów może wynosić maksymalnie 12 tygodni. Pacjenci nie stosowali wcześniej terapii systemowych w związku z leczeniem czerniaka i mają wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi zgodne z określonymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenibu i trametynibu.

3 Interwencja

3.1 Znaczenie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka

Leczenie adjuwantowe (uzupełniające) jest leczeniem podejmowanym po początkowym leczeniu przeciwnowotworowym, najczęściej chirurgicznym, mającym na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i docelowo wydłużenie przeżycia chorych. Leczenie uzupełniające mogą stanowić, w zależności od nowotworu, chemioterapia, radioterapia, terapia hormonalna, terapia celowana lub terapia biologiczna (NCI). Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosowane jest w terapii wielu rodzajów nowotworów jak np. w przypadku nowotworów piersi, żołądka czy płuca. Znamienne korzyści z zastosowania leczenia uzupełniającego dotyczą chorych w określonym stopniu zaawansowania danego nowotworu przy jednoczesnym występowaniu innych niekorzystnych czynników rokowniczych. Decyzja o podjęciu terapii uzupełniającej jest podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta (PTOK). Dotychczas standardem opieki nad pacjentami w III stadium zaawansowania choroby po resekcji była obserwacja i nie podejmowanie leczenia. Jedyną terapią zatwierdzoną do stosowania u pacjentów z czerniakiem III stopnia po resekcji był dotychczas interferon alfa-2a. Stosowanie wysokich dawek interferonu jest jednak związane z uzyskiwaniem ograniczonych korzyści w porównaniu z potencjalnym ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych w związku z czym lek ten nie jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej (Rutkowski 2016, Rutkowski 2018).

Zgodnie z powyższym leczenie adjuwantowe czerniaka ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub przerzutów odległych i w perspektywie długofalowej zapobieganiu progresji do zaawansowanego stadium klinicznego choroby. Chorzy na czerniaka skóry z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego) stanowią zróżnicowaną grupę pod względem rokowania. Przeżycie pięcioletnie wynosi od 39% dla pacjentów dla stadium T1-4N3M0 do 70% dla pacjentów z T1-4N1aM0 (AJCC). Status mutacji *BRAF* nie wpływa na rokowanie u pacjentów w stadium III, natomiast stwierdzono związek pomiędzy występowaniem mutacji i krótszym czasem przeżycia chorych w IV stopniu zaawansowania choroby (Koseła 2011). Wyniki badania COMBI-AD wskazują, że stosowanie adjuwantowej terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem (odpowiadającym aktualnej standardowej terapii czyli obserwacji) u pacjentów z czerniakiem III stopnia wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem nawrotu lub zgonu (HR=0,49; 95% CI:0,40, 0,59) w porównaniu z placebo, przy czym korzystny efekt terapii zaobserwowano dla wszystkich poziomów zaawansowania III stopnia (Long 2017, Hauschild 2018). Szacowana wartość przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną wyniosła 88% po 1. roku, 67% po 2 latach oraz 58% po 3 latach, natomiast w grupie placebo odpowiednio 56%, 44% i 39% (Long 2017). Terapia skojarzona trametynibem i dabrafenibem w porównaniu z placebo wiązała się również z mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,79; p=0,00006^{*}); oraz większym

* różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie z uwagi na wartość p powyżej założonej granicy istotności statystycznej dla badania tj. p=0,000019

przeżyciem wolnym od przerzutów odległych (HR=0,53; 95% CI: 0,42; 0,67; Long 2017). Skutkiem bardzo korzystnych wyników klinicznych skojarzonego leczenia adjuwantowego trametynibem i dabrafenibem czerniaka III stopnia w porównaniu ze standardową terapią jest dodatkowe 1,79 QALY zysku zdrowotnego na pacjenta (Δ QALY) przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby nawrotów (-0,26) (CUA Tafinlar i Mekinist). Stosowanie terapii adjuwantowej wśród pacjentów z czerniakiem III stopnia i obecną mutacją *BRAF* jest więc uzasadnione i w świetle najnowszych badań klinicznych przynosi znamienne korzyści kliniczne w tej grupie pacjentów.

Najbardziej zaawansowane stadium IV czerniaka z przerzutami odległymi i podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) charakteryzuje się najgorszym rokowaniem. Wskaźnik 1-rocznego przeżycia chorych z czerniakiem IV stopnia oszacowano na od 62% w stadium M1a do 33% w stadium M1c (AJCC). Ponadto efekty leczenia czerniaka IV stopnia są niezadowolające (Rutkowski 2016). Przykładowo po niepowodzeniu leczenia systemowego zaawansowanego czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego leczenie skojarzone niwolumabem i ipilimumabem w porównaniu do monoterapii niwolumabem wiąże się z zyskiem zdrowotnym na pacjenta rzędu 0,779 QALY (Δ QALY) (AWA Opdivo i Yervoy) oraz medianą przeżycia wolnego od progresji choroby dłuższą o 4,6 mies. (11,5 mies. dla terapii skojarzonej vs 6,9 mies. dla monoterapii, HR=0,78; 95% CI: 0,64; 0,96) przy jednoczesnym braku istotnego wpływu na przeżycie całkowite i całkowitą odpowiedź na leczenie (Wolchok 2017). Zatrzymanie choroby w III stadium zaawansowania poprzez leczenie adjuwantowe wydaje się być więc kluczowe w świetle niekorzystnego rokowania chorych będących w IV stadium zaawansowania. Komitet przygotowujący rekomendację NICE uznał, że skojarzone leczenie adjuwantowe trametynibem i dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem III stopnia po resekcji jest potencjalnie innowacyjną terapią, która ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu oraz zgonu i stanowi istotny postęp w leczeniu czerniaka (NICE 2018).

3.2 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dabrafenibu (Tab. 10) oraz trametynibu (Tab. 11). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego każdego z leków (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 28 kaps., 5909991078584 Tafinlar®, kapsułki twarde 50 mg, 120 kaps., 5909991078591 Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 28 kaps., 5909991078607 Tafinlar®, kapsułki twarde 75 mg, 120 kaps., 5909991078645
Kod ATC i nazwa grupy	L01XE23 - Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Dabrafenib
Wnioskowane wskazanie	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji
Dawkowanie	150 mg 2 razy na dobę
Droga podania	Doustnie

Mechanizm działania	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne <i>BRAF</i> prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600
----------------------------	--

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu terapia skojarzona dabrafenibem i trametynilbem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Mekinist [®] , tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., 5909991141813 Mekinist [®] , tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., 5909991141851
Kod ATC i nazwa grupy	L01XE25 - Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Trametynilb
Wnioskowane wskazanie	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynilbem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji
Dawkowanie	2 mg 1 raz na dobę
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Trametynilb jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Trametynilb hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600.

3.2.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

Poniżej zestawiono opinie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP) przy EMA dla poszczególnych wskazań trametynilbu (Mekinist[®]) i dabrafenibu (Tafinlar[®]):

- 25 kwiecień 2014 - monoterapia trametynilbem w nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniaku z mutacją *BRAF* V600 (EMA 2014);
- 23 lipiec 2015 - rozszerzenie wskazania: trametynilb w monoterapii lub w terapii skojarzonej z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 (EMA 2015);
- 23 luty 2017 - wycofanie wskazania monoterapii trametynilbem w nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniaku; rozszerzenie wskazania: trametynilb w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją *BRAF* V600 (EMA 2017);
- 28 czerwiec 2018 - rozszerzenie wskazania: trametynilb w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu adjuwantowym dorosłych z czerniakiem III stopnia z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji (EMA 2018).

W Tab. 12 oraz Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar[®]) oraz trametynilbu (Mekinist[®]).

Tab. 12. Status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar®).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 sierpnia 2013 r., EMA 10 stycznia 2014 r. FDA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Tab. 13. Status rejestracyjny trametynibu (Mekinist®).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 czerwca 2014 r., EMA 10 stycznia 2014 r. FDA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600. Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją <i>BRAF</i> V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.2.2 Mechanizm działania

Dabrafenib (Tafinlar®)

Dabrafenib jest inhibitorem kinazy RAF. Mutacje onkogenne *BRAF* prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje *BRAF* obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją *BRAF* jest V600E, która stanowi około 90% mutacji *BRAF* występujących w czerniaku. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy *BRAF* z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją *BRAF* V600, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

Trametynib (Mekinist®)

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu *BRAF*, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka *BRAF* i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją *BRAF* V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją *BRAF* V600.

Trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją *BRAF* V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją *BRAF* V600.

3.2.3 Zarejestrowane wskazania

Wskazaniami do stosowania zarówno dabrafenibu (Tafinlar®), jak i trametynibu (Mekinist®) w monoterapii lub w skojarzeniu jest nieoperacyjny czerniak lub czerniak z przerzutami z mutacją genu *BRAF* V600. W skojarzeniu leki te są także zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

- niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *BRAF* V600;
- z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji jako leczenie adjuwantowe.

3.2.4 Dawkowanie i sposób podania

Dabrafenib (Tafinlar®)

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

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

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

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

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

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

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

Trametynib (Mekinist®)

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

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

Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

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

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

3.2.5 Przeciwwskazania

Dabrafenib (Tafinlar®)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Trametynib (Mekinist®)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.2.6 Przedawkowanie

Dabrafenib (Tafinlar®)

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

Trametynib (Mekinist®)

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

3.2.7 Działania niepożądane

Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®)

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w dwóch randomizowanych badaniach III fazy, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją *BRAF* V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

Poniżej (Tab. 14) działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$);

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych.

Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513*, BR113928 i BR115532 (n=1076) (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^a
		Brodawczak ^b
		Brodawka tojetokowa ^a
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny
		Włókniaki starcze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
		Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość ^d
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	Choriorretinopatia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
		Odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bra dykardia
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
		Krwotok ^e
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego Obrzęk w wyniku niedrożności na czył 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 ^f
		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 ^g
	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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
		Ból mięśni
		Ból w kończynie
		Skurcze mięśni ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Dreszcze
		Ostabienie
		Obrzęki obwodowe
		Gorączka
		Choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej Obrzęk twarzy
	Badania diagnostyczne	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
		Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

* Profil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) Następujące działania niepożądane zostały sklasyfikowane do kategorii o większej częstości występowania w porównaniu z badaniem MEK115306: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk spowodowany niedrożnością naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często); 2) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory serca, choroba śródmiąższowa płuc (niezbyt często). 3) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513 i w badaniu BRF115532, ale nie w badaniach MEK115306 i BRF113928: rhabdomyoliza (niezbyt często)

^a rak płaskonabłonkowy skóry (cu SOC): SOC, SOC skóry, SOC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^b brodawczak, brodawczak skóry

^c czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania

^d w tym nadwrażliwość na leki

^e krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

^f ból nadbrzusza i podbrzusza

^g rumień, rumień uogólniony

^h skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

3.2.8 Monitorowanie stosowania technologii

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

3.2.9 Kompetencje personelu

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

3.2.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy dabrafenib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących dabrafenib z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem *BRAF*. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza. Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem *BRAF*. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem *BRAF* (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600, który rozwinął przerzuty do mózgu (Tafinlar ChPL, Mekinist ChPL).

3.3 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem nie jest refundowana w żadnym kraju we wskazaniu leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem III stopnia z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji.

Obecnie w Polsce terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest refundowana w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym (stopień IIIC) lub uogólnionym (stopień IV) czerniakiem z mutacją *BRAF* V600 (Obwieszczenie MZ 01.01.2019 r.).

3.3.1 Warunki refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Wnioskuje się o dostępność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (Tab. 15, Tab. 16 aneks 8.4) (Obwieszczenie MZ 01.01.2019 r.).

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Tafinlar [®] , kapsułki twarde 50 mg, 28 kaps., 5909991078584 - ██████████ Tafinlar [®] , kapsułki twarde 50 mg, 120 kaps., 5909991078591 - ██████████ Tafinlar [®] , kapsułki twarde 75 mg, 28 kaps., 5909991078607 - ██████████ Tafinlar [®] , kapsułki twarde 75 mg, 120 kaps., 5909991078645 - ██████████ Mekinist [®] , tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., 5909991141813 - ██████████ Mekinist [®] , tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., 5909991141851 - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Rozszerzenie dostępności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” o wskazanie stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib 1157.0, Trametynib
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie. (aneks 8.4)

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pacjenci z czerniakiem w stopniu III po całkowitej resekcji z mutacją <i>BRAF</i> V600
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted content]</p>

3.3.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w stopniu III po całkowitej resekcji z mutacją *BRAF* V600 w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) ”.

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

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

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

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

Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia po całkowitej resekcji. Wnioskuje się jednak rozszerzenie dostępności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” o wskazanie stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji. Uzasadnienie grupy limitowej dla powyższej terapii znajdzie się w analizie wpływu na budżet.

3.3.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar[®]) i trametynibem (Mekinist[®]) nie była oceniana przez AOTMiT w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji. Wskazaniem, w ramach którego oceniano terapię skojarzoną dabrafenibem i trametynibem było leczenie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka (Rekomendacja Mekinist i Tafinlar). Szczegóły powyższej oceny przedstawiono w Tab. 17. Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących finansowania technologii we wskazaniu adjuwantowego leczenia czerniaka w stopniu III po całkowitej resekcji.

Tab. 17. Wcześniejse uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu czerniaka.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016, 69/2016, 70/2016, 71/2016, 72/2016, 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku</p>	<p>Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib: kaps. twarde 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584; kaps. twarde 50 mg, 120 kaps., kod EAN 5909991078591; kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078607; kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., kod EAN 5909991078645) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej inhibitorem BRAF i MEK nie jest efektywne kosztowo w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF z wartością ICUR wynoszącą 243 tys. PLN (1 445 tys. PLN bez R55) dla porównania z dabrafenibem oraz 270 tys. PLN (1 704 tys. PLN bez R55) dla porównania z wemurafenibem w wariantcie podstawowym. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy, z uwzględnieniem R55, wykazała wzrost kosztów dla płatnika publicznego w perspektywie 2 letniej o 12,2 mln PLN w pierwszym roku finansowania i o 21,4 mln PLN w drugim roku finansowania.</p> <p>Nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem BRAF, u których doszło do progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezadane objęcie refundacją produktu leczniczego Mekinist® (trametynib: tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., 5909991141813; tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., 5909991141851) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar® i Mekinist® w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem”</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okres obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitorem BRAF jest wręcz wątpliwa.</p> <p>Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości progu opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami. W analizie nie przedstawiono wariantu uwzględniającego rzeczywiste ceny komparatorów. Ponadto, analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku uwzględnienia wartości przeżycia całkowitego z dolnego zakresu przedziału ufności, nastąpiłby znaczny wzrost wartości ICUR - nawet o 230%. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach o 70,7 mln zł i 125,9 mln zł, a w przypadku uwzględnienia R55 o 12,2 mln zł i 21,4 mln zł. Należy podkreślić, że z uwagi na nieuwzględnienie rzeczywistych cen komparatorów oraz niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może być znacznie wyższy.</p>

Dabrafenib (Tafinlar®) i trametynib (Wekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka – analiza problemu decyzyjnego

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		Uzasadnienie: Jw. Dla produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib).	

3.3.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu czerniaka III stopnia z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji, opublikowane przez NICE oraz SMC. Agencja kanadyjska CADTH jest w trakcie oceny zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w powyższym wskazaniu. Francuski HAS wydał tymczasową rekomendację do stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w przedmiotowym wskazaniu jeżeli lekarz uważa takie leczenie za zasadne (HAS 2018). Odnalezione rekomendacje zestawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji.	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest rekomendowana w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia i mutacja <i>BRAF</i>V600, po całkowitej resekcji. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby był istotnie dłuższy w grupie otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą placebo w analizowanej populacji podczas badania III fazy. Rada SMC uwzględniła korzyści związane z programem dostępu leków (an. <i>Patient Access Schemes</i> , PAS), które zwiększają opłacalność stosowania dabrafenibu i trametynibu. Rekomendacja jest zależna od stałego dostępu do PAS w ramach opieki zdrowotnej w Szkocji lub od zagwarantowania ceny leków równoważnej lub niższej niż w ramach PAS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji.	<p>Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem jest rekomendowana w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia po resekcji.</p> <p>Obecnie nie ma terapii adjuwantowej dla pacjentów z czerniakiem III stadium i mutacją <i>BRAF</i>V600, wobec czego istnieje znaczne ryzyko nawrotu choroby i progresji do stadium trudno poddającemu się leczeniu. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem stanowi nową opcję terapeutyczną w ramach leczenia adjuwantowego, której celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa uogólnienia choroby. Jest to więc ważny postęp w leczeniu czerniaka III stopnia.</p> <p>Badania kliniczne dowodzą, że dabrafenib i trametynib w terapii skojarzonej w porównaniu ze standardowym postępowaniem (obserwacją) wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby. Zarówno dowody z badania klinicznego jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują że terapia adjuwantowa dabrafenibem i trametynibem wydłuża przeżycie chorych poprzez zapobieganie przerzutom.</p> <p>Wyniki oszacowania efektywności kosztowej terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametynibem są w zakresie uznawalnym przez NHS za optymalny.</p>
HAS 2018 (Rekomendacja tymczasowa)	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji.	W ramach tymczasowej rekomendacji Rada zaleca stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem w przedmiotowym wskazaniu, jeżeli lekarz uważa takie leczenie za zasadne.
CADTH 2018 (Rekomendacja w trakcie przygotowania)	Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia z mutacją <i>BRAF</i> V600 po całkowitej resekcji.	Trwa praca nad tworzeniem rekomendacji.

3.3.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu adjuwantowego leczenia czerniaka III stopnia z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji, ze środków publicznych nie jest refundowana żadna substancja.

3.3.5.1 Programy lekowe

Leczenie czerniaka w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach trzech programów lekowych: B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” oraz B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”. Leki dostępne w ramach tych programów lekowych, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w Tab. 19.

3.3.5.1.1 B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem są:

- rozpoznanie nieresekcyjnego (stoper III) lub uogólnionego czerniaka skóry (stoper IV),
- potwierdzenie mutacji *BRAF* V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu,
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów aktualnej wersji RECIST,
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry, z wyjątkiem leczenia uzupełniającego (w tym immunoterapii),
- wiek ≥ 18 lat,
- brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, a każdy jego cykl trwa 28 dni. Do najważniejszych kryteriów wyłączenia należą progresja choroby i pogorszenie się stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym.

3.3.5.1.2 B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego ipilimumabu są:

- histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV,
- nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji niepozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne - wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu),
- nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu,
- wiek ≥ 18 lat.

Leczenie, w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści, może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby wg kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerwane.

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego niwolumabem lub pembrolizumabem są:

- histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV,

- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST,
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego,
- brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1,
- rozpoczęcie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia,
- brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu,
- wiek ≥ 18 lat;
- stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1,
- wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, do których należą m.in. progresja choroby, nadwrażliwość na lek, wystąpienie ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem, brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych, istotne pogorszenie jakości życia, brak poprawy objawów toksyczności do stopnia 0-1 w ciągu 12 tyg. od podania ostatniej dawki leku, wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu, wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego.

3.3.5.1.3 B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem są:

- rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry,
- potwierdzenie mutacji *BRAF* V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu,
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów aktualnej wersji RECIST,
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry, z wyjątkiem leczenia uzupełniającego (w tym immunoterapii),
- wiek ≥ 18 lat.
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak

objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez ≥ 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej;

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, do których należą m. in. progresja choroby, toksyczność leczenia zagrażająca życiu, nadwrażliwość na leki oraz istotne pogorszenie jakości życia.

Tab. 19. Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia czerniaka (na podstawie Obwieszczenia MZ 01.01.2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Numer Programu Lekowego	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg	63 szt.	5902768001136	1158.0, Kobimetynib	B.48.	25030,93	26282,48	26282,48	bezpłatny
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	1108.0, Wemurafenib	B.48	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990872442	1124.0, Ipilimumab	B.59.	14462,94	15186,09	15186,09	bezpłatny
	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990872459			57851,76	60744,35	60744,35	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991220518	1144.0, Nivolumab	<1>B.59; <2>B.6.; B.10.; B.100.	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny
	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909991220501			2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	5901549325126	1143.0, Pembrolizumab	<1>B.6.; <2>B.59.	16094,79	16899,53	16899,53	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Numer Programu Lekowego	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Keytruda, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5901549325003		B.59.	8047,39	8449,76	8449,76	bezpłatny
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	B.72.	5129,94	5386,44	5386,44	bezpłatny
	Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591			21985,44	23084,71	23084,71	bezpłatny
	Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607			7694,90	8079,65	8079,65	bezpłatny
	Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645			32978,16	34627,07	34627,07	bezpłatny
Trametinibum	Wekinist, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl. (but.)	5909991141813	1157.0, Trametinib	B.72.	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny
	Wekinist, tabl. powł., 2 mg	30 tabl. (but.)	5909991141851			24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny

3.3.5.2 Chemioterapia

Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii w Polsce w leczeniu czerniaka (ICD-10 C43) refundowane są następujące substancje: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazine, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Melphalanum, Mitomycinum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Vincristini sulfas, Vinorelbinum (Tab. 20).

Tab. 20. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu czerniaka (na podstawie Obwieszczenia MZ 01.01.2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol. 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		39,96	41,96	41,96	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156		18,25	19,16	19,16	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		173,88	182,57	182,57	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015		24,62	25,85	25,85	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022		45,90	48,20	48,20	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039		139,32	146,29	146,29	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753		186,84	196,18	196,18	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		36,72	38,56	38,56	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		104,76	110,00	110,00	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726		12,74	13,38	13,38	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058		131,76	138,35	138,35	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425		41,90	44,00	44,00	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432		102,28	107,39	107,39	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	26,08	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990958481		9,03	9,48	9,48	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990958504		42,12	44,23	44,23	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		6,26	6,57	6,57	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		62,64	65,77	65,77	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		31,32	32,89	32,89	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990838752		17,28	18,14	18,14	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990240913		14,58	15,31	11,54	bezpłatny
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		151,20	158,76	158,76	bezpłatny
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		302,40	317,52	317,52	bezpłatny
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		75,60	79,38	79,38	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990471010		10,93	11,48	11,48	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990429011		8,64	9,07	9,07	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990614837		82,08	86,18	86,18	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	5909990614844		164,16	172,37	172,37	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990429028		41,04	43,09	43,09	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		30,24	31,75	31,75	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991030599		16,20	17,01	17,01	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990851409		120,96	127,01	127,01	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990851386		7,24	7,60	7,60	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909991141882		61,56	64,64	64,64	bezpłatny
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. po 1 fiol. dla każdego z	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	4 212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena na zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
		3 komponentów)						
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposom an um pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990776214		41,04	43,09	34,02	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	5909990776313		82,08	86,18	68,04	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	5909990776016		12,31	12,93	8,51	bezpłatny
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991070083		16,20	17,01	17,01	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991233297		30,24	31,75	31,75	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 12,5 ml	5909991198138		28,08	29,48	29,48	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909991233303		60,48	63,50	63,50	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991198121		11,88	12,47	12,47	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena na zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,50	228,50	bezpłatny
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j. m. /ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	bezpłatny
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j. m. /ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66	bezpłatny
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,04	306,64	306,64	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016		73,44	77,11	77,11	bezpłatny
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. po 20 mg	5909990098217		106,92	112,27	77,11	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	5909990874361		52,92	55,57	55,57	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990874385		72,90	76,55	76,55	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990874347		26,46	27,78	27,78	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990874408		145,80	153,09	153,09	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 16,7 ml	5909990018390		108,00	113,40	113,40	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990018406		145,80	153,09	153,09	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990018383		32,40	34,02	34,02	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990018420		324,00	340,20	340,20	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		48,60	51,03	51,03	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		14,58	15,31	15,31	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		145,80	153,09	153,09	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909991037093		259,20	272,16	272,16	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909991037086		75,60	79,38	79,38	bezpłatny
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,67 ml	5909990976027		99,79	104,78	104,78	bezpłatny
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 43,33 ml	5909990976034		843,48	885,65	885,65	bezpłatny
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990976010		40,74	42,78	42,78	bezpłatny
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990668878		294,84	309,58	309,58	bezpłatny
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	14,58	15,31	15,31	bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990775316		9,88	10,37	10,37	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990669523		124,20	130,41	130,41	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	bezpłatny
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	5909990173624		2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990573325		540,00	567,00	226,80	bezpłatny

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

4 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną (Rozporządzenie MZ 2012). Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję) (AOTMiT 2016). Zgodnie z powyższym, jako komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wybrano terapię standardową (standardowe postępowanie terapeutyczne nie uwzględniające leczenia adjuwantowego).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

W większości krajów nie stosuje się rutynowo żadnej terapii u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu III (patrz rozdział 2.1.5). Pacjenci są objęci opieką lekarską i w odpowiednich odstępach czasu powinni się zgłaszać na badania kontrolne potwierdzające brak progresji choroby.

Niektóre wytyczne podają kilka możliwości wprowadzenia u pacjentów adjuwantowej immunoterapii lub chemioterapii, jednak nie jest to powszechnie stosowane i ograniczone do grup chorych odnoszących największe korzyści z takiej terapii (ESMO 2015, Rutkowski 2016, Rutkowski 2018). Lekiem dotychczas zarejestrowanym w leczeniu adjuwantowym czerniaka po resekcji jest interferon α -2b (ESMO 2015, Rutkowski 2016). Lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych oraz w Unii Europejskiej we wskazaniu leczenia czerniaka w stopniu IIB-III (Rutkowski 2016, Eggermont 2007). Ze względu na występujące znaczące działania niepożądane wysokich dawek interferonu α -2b, wiele wytycznych zaleca, aby stosowanie tej metody leczenia było zindywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że największe korzyści z terapii adjuwantowej interferonem α -2b odnoszą pacjenci, u których wystąpiło owrzodzenie ogniska pierwotnego czerniaka, zwłaszcza w podgrupie z mikroprzerzutami do węzła wartowniczego. U pacjentów z przerzutami odległymi taki efekt terapeutyczny nie występuje (Rutkowski 2016). Znaczna większość pacjentów, u których nie wystąpiło owrzodzenie ogniska pierwotnego czerniaka (70% populacji chorych) nie odnosi żadnych lub bardzo niewielkie korzyści z terapii interferonem α -2b (Suciū 2014). W świetle najnowszych dowodów naukowych aktualne amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej NCCN nie wskazują leczenia adjuwantowego wysokimi dawkami interferonem α 2b jako opcji terapeutycznej w stadium III zawańsowania czerniaka (NCCN 2018). Zgodnie z rekomendacją NICE dla terapii adjuwantowej w czerniaku III stopnia, odpowiednim komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jest terapia standardowa (NICE 2018). Ponadto w większości krajów, w tym w Polsce, powszechnie stosowaną terapią standardową po całkowitej resekcji czerniaka III stopnia jest obserwacja (Rutkowski 2016).

4.2 Charakterystyka komparatora

Komparatorem wybranym dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jest terapia standardowa, która w większości krajów polega na obserwacji pacjenta po przeprowadzeniu całkowitej resekcji czerniaka. Kolejne kroki leczenia podejmowane zostają dopiero w przypadku progresji choroby.

Terapia standardowa rozumiana jest jako aktualne standardowe postępowanie u pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji, u których nie będzie stosowane leczenie adjuwantowe. Pacjent poddany jest wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym.

Sposób i poziom finansowania terapii standardowej określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 6 ekspertów klinicznych. Dzięki temu uzyskano najbardziej prawdopodobną charakterystykę terapii standardowej pod względem zużytych zasobów i wiążących się z tym kosztów w praktyce klinicznej. Szczegółowe wyniki ankiety, dotyczące sposobu i poziomu finansowania terapii standardowej (obserwacji) zamieszczono w Aneksie 8.5.

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

Tab. 21. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).

Procedura	Przypisane świadczenie	Koszt jednostkowy procedury [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 22. Wycena świadczeń kosztochłonnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

Procedura	Przypisane świadczenie	Koszt jednostkowy procedury [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

--	--	--

Tab. 23. Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X
[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*Sposób oszacowania odsetków zamieszczono w Tab. 29.

5 Efekty zdrowotne

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

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS),
- czas wolny od progresji choroby (FFR)
- bezpieczeństwo terapii.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Wstępnie odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji. W badaniu COMBI-AD (Long 2017), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 12-miesięcznej terapii skojarzonej dabrafenibem 150 mg/BID i trametynibem 2 mg/d z placebo. Do badania zakwalifikowano 870 dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K, których losowo przydzielono do jednej z dwóch grup - 438 pacjentów do grupy przyjmującej terapię skojarzoną oraz 432 do grupy otrzymującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły przeżycie całkowite, przeżycie wolne od przerzutów odległych, czas wolny od nawrotu choroby oraz bezpieczeństwo. COMBI-AD jest poprawnie zaprojektowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K po całkowitej resekcji w porównaniu do terapii standardowej.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu III z mutacją *BRAF* V600 po całkowitej resekcji. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem dostępna byłaby bezpłatnie w ramach rozszerzonego programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”. Rozszerzenie programu polegałoby na dodaniu możliwości zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, jako leczenie adjuwantowe u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka III stopnia z mutacją *BRAF* V600.

Obecnie w większości krajów terapią standardową po całkowitej resekcji czerniaka III stopnia jest obserwacja, a kolejne kroki leczenia podejmuje się dopiero w przypadku progresji choroby. Refundacja terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem umożliwi kontynuację leczenia pacjentom po całkowitej resekcji.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji
Interwencja (I)	Adjuwantowe stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem (150 mg, dwa razy dziennie) i trametynibem (2 mg, raz dziennie)
Komparator ICD-10	Terapia standardowa
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od przerzutów odległych, • czas wolny od nawrotu, • bezpieczeństwo
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją

8 Aneks

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

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 14.09.2018 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1.01.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis programu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

8.2 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry wg TNM opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* - wersja 7.

Opracowano na podstawie AJCC 2009 i wytycznych PTOK.

Cecha T	Grubość nacieku (mm)	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
T1	≤1,00	a: bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1/mm ²
		b: z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥1/mm ²
T2	1,01 - 2,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T3	2,01 - 4,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T4	>4,00	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem

Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a: mikroprzerzut*
		b: makroprzerzut**
N2	2 - 3	a: mikroprzerzut*
		b: makroprzerzut**
		c: przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in-transit</i> /zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	

Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Poziom LDH w surowicy
M0	bez przerzutów odległych	
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne niż ww. narządy trzewne	prawidłowy
	każde umiejscowienie	podwyższony

Definicje:

*Mikroprzerzut w węzle chłonnym - stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego.

**Makroprzerzut w węzle chłonnym - potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii.

Satelitoza - naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry.

Dabrafenib (Tafinlar[®]) i trametynib (Mekinist[®]) w leczeniu adjuwantowym czerniaka – analiza problemu decyzyjnego

In-transit - przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki.

LDH - dehydrogenaza mleczanowa.

Stopnie kliniczne				Stopnie patologiczne			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III*	Każdy T	N1	M0				
		N2					
		N3					
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Każdy T	N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

8.3 Ocena stopnia sprawności w skali ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	koniieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.4 Propozycja rozszerzenia programu lekowego

B.72. LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAENIBEM I TRAMETYNIBEM (ICD-10 C43)

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

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

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

		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

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

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

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

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

8.5 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1

Tab. 25. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja).*

Ekspert	Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja)						Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja)						Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tab. 27. Zestawienie innych, wskazanych przez ekspertów, badań kontrolnych wykonywanych w ramach terapii standardowej.

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

	[Redacted]						[Redacted]						[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]																		
[Redacted]	F						F						F					
[Redacted]																		
[Redacted]																		
[Redacted]																		
[Redacted]																		

Tab. 28. Zestawienie odsetków pacjentów z wykonywanymi dodatkowymi badaniami w ramach terapii standardowej.

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

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

Tab. 29. Sposób oszacowania odsetków pacjentów z TK i MRI OUN (badanie dodatkowe wskazane przez ekspertów w terapii standardowej).

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

8.6 Wycena świadczeń kosztochłonnych

Tab. 30. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 31. Wycena tomografii komputerowej głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 32. Wycena rezonansu magnetycznego głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Spis rycin

Ryc. 1. Skale Breslowa i Clarka oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka (Onkonet).	12
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja czerniaka wg ICD-10.	8
Tab. 2. Kategorie systemu TNM - cecha T (guz pierwotny) (AJCC 2017, Onkonet.pl).....	10
Tab. 3. Kategorie systemu TNM - cecha N (regionalne węzły chłonne) według TNM AJCC.	10
Tab. 4. Kategorie systemu TNM - cecha M (przerzuty odległe) według TNM AJCC.	11
Tab. 5. Kategorie stopni zaawansowania czerniaka według TNM AJCC - ocena kliniczna. ...	11
Tab. 6. Kategorie stopni zaawansowania czerniaka według TNM AJCC - ocena patologiczna.....	11
Tab. 7. Skala Breslowa oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka.	12
Tab. 8. Skala Clarka oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka.	12
Tab. 9. Przegląd rekomendowanych interwencji w czerniaku wg wytycznych praktyki klinicznej.	16
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji.	19
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją <i>BRAF</i> V600E lub V600K po całkowitej resekcji.	20
Tab. 12. Status rejestracyjny dabrafenibu (Tafinlar®).....	21
Tab. 13. Status rejestracyjny trametynibu (Mekinist®).....	21
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513*, BRF113928 i BRF115532 (n=1076) (Mekinist ChPL, Tafinlar ChPL).	25
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.	28
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie. (aneks 8.4)	29
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały AOTMiT dotyczące finansowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu czerniaka.	31
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.	33
Tab. 19. Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia czerniaka (na podstawie Obwieszczenia MZ 01.01.2019 r.).....	38
Tab. 20. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu czerniaka (na podstawie Obwieszczenia MZ 01.01.2019 r.).....	41
Tab. 21. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).	51
Tab. 22. Wycena świadczeń kosztochłonnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).	51
Tab. 23. Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.	52
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).	55

Tab. 25. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja).*	68
Tab. 26. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące odsetków pacjentów z wykonywanymi badaniami kontrolnymi.*	69
Tab. 27. Zestawienie innych, wskazanych przez ekspertów, badań kontrolnych wykonywanych w ramach terapii standardowej.	69
Tab. 28. Zestawienie odsetków pacjentów z wykonywanymi dodatkowymi badaniami w ramach terapii standardowej.	70
Tab. 29. Sposób oszacowania odsetków pacjentów z TK i MRI OUN (badanie dodatkowe wskazane przez ekspertów w terapii standardowej).	71
Tab. 30. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).	72
Tab. 31. Wycena tomografii komputerowej głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ)	72
Tab. 32. Wycena rezonansu magnetycznego głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ)	72

Piśmiennictwo

- AJCC 2009** Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. i inni: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009, 27, 6199-6206.
- AJCC 2017** Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. Sierpień 2016.
- Ascierto 2012** Ascierto P, Kirkwood J, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi A, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola F, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine.* 2012; 10:85.
- AWA Opdivo i Yervoy** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. 15 lutego 2018.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tafinlar & Mekinist in combo Melanoma Adjuvant Therapy - Details. <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-melanoma-adjuvant-therapy-details> [dostęp: 18.02.2019 r.]
- CUA Tafinlar i Mekinist** Młyńczak K, Gora A, Golicki D, Niewada M. Terapia skojarzona dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynibem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 w stopniu III po całkowitej resekcji. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. Z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2019.
- Didkowska 2017** Didkowska J, Wojciehowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Warszawa 2017
- Eggermont 2007** Eggermont AM, Gore M. Randomized Adjuvant Therapy Trials in Melanoma: Surgical and Systemic. *Semin Oncol.* 2007; 34(6):509-515.
- EMA 2014** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. Mekinist. https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-mekinist_en.pdf [dostęp: 16.10.2018 r.]
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. Mekinist. https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-mekinist_en-0.pdf [dostęp: 16.10.2018 r.]
- EMA 2017** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. Mekinist. https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-mekinist_en.pdf [dostęp: 16.10.2018 r.]
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. Mekinist. https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-mekinist-ws/1274_en.pdf [dostęp: 16.10.2018 r.]
- ESMO 2015** Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26(Supplement 5):v126-v132.

- Gajewski 2016** Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2016. MP Kraków 2016
- GLOBOCAN** International Association of Cancer Registries, Global Cancer Observatory <http://gco.iarc.fr/today> [dostęp: 10.10.2018 r.]
- HAS 2018** Haute Autorité de Santé (HAS). Decyzja z dnia 5 września 2018 roku dotyczące stosowania terapii skojarzonej produktami leczniczymi Tafinlar[®] (dabrafenib) i Mekinist[®] (trametynib) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji w ramach tymczasowej rekomendacji. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval393_reco_rtu_annexe_tafinlar_mekinist_cd_2018_09_05.pdf [dostęp: 18.02.2019 r.]
- Hauschild 2018** Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018 Oct 22;JCO1801219.
- Koseła 2011** Koseła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 5: 246-253
- Krzakowski 2003** Krzakowski M. Leczenie systemowe czerniaka skóry. Współczesna Onkologia. 2003; 7(8):604.
- Long 2017** Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood J. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1813-1823.
- Mekinist ChPL** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf [dostęp 13.09.2018 r.]
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Onkology, Melanoma Version 1.2019 - 1 listopada 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [dostęp: 11.02.2019 r.]
- NCI** National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy> [dostęp: 15.10.2018 r.]
- NCI 2018** National Cancer Institute (NCI) 2018, https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#section/_889 [dostęp 14.09.2018 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib in combination with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 positive malignant melanoma <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544> [dostęp 18.02.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ 01.01.2019 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. [dostęp: 11.02.2019 r.]
- Onkonet.pl** Onkonet.pl. Czerniak złośliwy skóry - klasyfikacja i leczenie - opracowanie dla lekarzy http://www.onkonet.pl/dl_czerniakzs2.php#menu54 [dostęp 11.02.2019 r.]
- PTOK** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Pod redakcją Krzakowski M, Warzocha K. Tom I. Gdańsk 2013. <http://onkologia.zalecenia.med.pl> [dostęp: 15.10.2018 r.]
- Rekomendacja AOTMiT 2016** Rekomendacja nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r. Prezesa AOTMiT http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf [dostęp 20.04.2018 r.]
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- Rubinstein 2010** Rubinstein J, Szolnoki M, Pavlick A, Ariyan S, Cheng E, Bacchicchi, Kluger H, Narayan D, Halaban R. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *Journal of Translational Medicine*. 2010; 8:67.
- Rutkowski 2016** Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowicz-Guttmejer A, Fijuth J, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Jeziorski A, Szacht M, Zegarski W, Wysocki W, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Przeegl Dermatol* 2016, 103, 1-18
- Rutkowski 2018** Rutkowski P, Wysocki W, Świtaj T, Jeziorski A. Progress in adjuvant treatment of melanoma patients. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2018, volume 68, number 3, 140-145.
- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium (SMC). Advice on New Medicines. Dabrafenib 50mg and 75mg hard capsules (Tafinlar®) <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4124/dabrafenib-tafinlar-final-jan-2019-for-website.pdf> [dostęp: 18.02.2019 r.]
- Suciu 2014** Suciu S, Ives N, Eggermont AM, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon- α (IFN): an individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). *J Clin Oncol*. 2014; 32(5s). abstract 9067.
- Tafinlar CHPL** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf [dostęp 13.09.2018 r.]
- Wolchok 2017** Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhorre R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345-1356.
- Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ** Załącznik 1 (5a) do Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.
- Załącznik 1b 22/2018/DSOZ** Załącznik 1b do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.