

**Terapia skojarzona dabrafenibem i
trametynybem (Tafinlar® i Mekinist®)
w leczeniu nieresekcyjnego lub
przerzutowego czerniaka z mutacją
BRAF V600**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warsaw
Polska

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
1 CEL ANALIZY	7
2 POPULACJA	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	8
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Etiologia i patogenezą	13
2.4 Klasyfikacja.....	14
2.5 Obraz kliniczny	16
2.6 Diagnostyka.....	17
2.7 Leczenie.....	21
2.7.1 PUO/PTOK 2015.....	27
2.7.2 ESMO 2015.....	29
2.7.3 NICE 2015.....	31
2.7.4 NCCN 2015.....	32
2.7.5 NCI 2014.....	34
2.7.6 GGPO 2013.....	35
2.8 Przebieg naturalny i rokowanie	36
3 INTERWENCJA	38
3.1 Wskazania.....	39
3.2 Dawkowanie	40
3.3 Przeciwwskazania	41
3.4 Działania niepożądane.....	41
3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.....	45
4 KOMPARATORY	47
4.1 Dabrafenib.....	48
4.1.1 Wskazania.....	48

4.1.2	Dawkowanie	48
4.1.3	Przeciwwskazania	49
4.1.4	Działania niepożądane.....	49
4.2	Wemurafenib.....	51
4.2.1	Wskazania.....	51
4.2.2	Dawkowanie	51
4.2.3	Przeciwwskazania	52
4.2.4	Działania niepożądane.....	52
5	EFEKTY ZDROWOTNE.....	55
6	REKOMENDACJE	56
7	DO TYCHCZASOWE FINANSOWANIE	64
7.1	Programy lekowe.....	64
7.1.1	„Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”	64
7.1.2	„Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)”	64
7.1.3	„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”	65
7.2	Chemioterapia.....	65
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	74
9	ANEKS.....	75
9.1	Pismo przewodnie.....	75
9.2	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	79
	SPIS TABEL.....	80
	SPIS RYCIN	82
	PIŚMIENNICTWO.....	83

SKRÓTY I AKRONIMY

AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	amino transferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	amino transferaza asparaginianowa
BCG	szczepionka <i>Bacillus Calmette - Guérin</i>
BID	dwa razy dziennie
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
cuSCC	rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
GGN	górna granica normy
GGPO	Niemiecki Program Wytycznych Onkologicznych (ang. <i>German Guidelines Program in Oncology</i>)
HILP	perfuzja pozaustrojowa kończyny w hipertermii (ang. <i>hyperthermic isolated limb perfusion</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IFN- α 2b	interferon- α 2b
IL-2	interleukina 2
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PET	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emis-</i>

sion tomography}

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar i Mekinist) w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

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

Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny z bytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”, traktując terapię lekiem Tafinlar jako skojarzoną z lekiem Mekinist. Celem działania wnioskodawcy jest objęcie refundacją łącznie i równoległe obu wskazanych leków w każdej z dawek w ramach w/w programu lekowego. Działania wnioskodawcy zostały poprzedzone przeprowadzeniem randomizowanych badań klinicznych, które jednoznacznie wskazują na zasadność terapeutyczną stosowania u chorych cierpiących na czerniaka leczenia jednocześnie produktem Tafinlar oraz Mekinist. Wnioskodawca stoi, zatem na stanowisku, iż dokonanie tylko łącznej oceny wszystkich wniosków i wydanie dla nich decyzji refundacyjnych obowiązujących w tych samych okresach obowiązywania, zagwarantuje polskim pacjentom pełnię skutecznego leczenia. Szersze uzasadnienie wniosku przedstawiono w piśmie przewodnim (aneks **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek melanocytarnych pochodzenia neuroektodermalnego. Najczęściej punktem wyjścia czerniaka jest skóra (90%), jednak może powstawać także w innych narządach, w tym w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i narządów płciowych oraz w gałce ocznej.¹

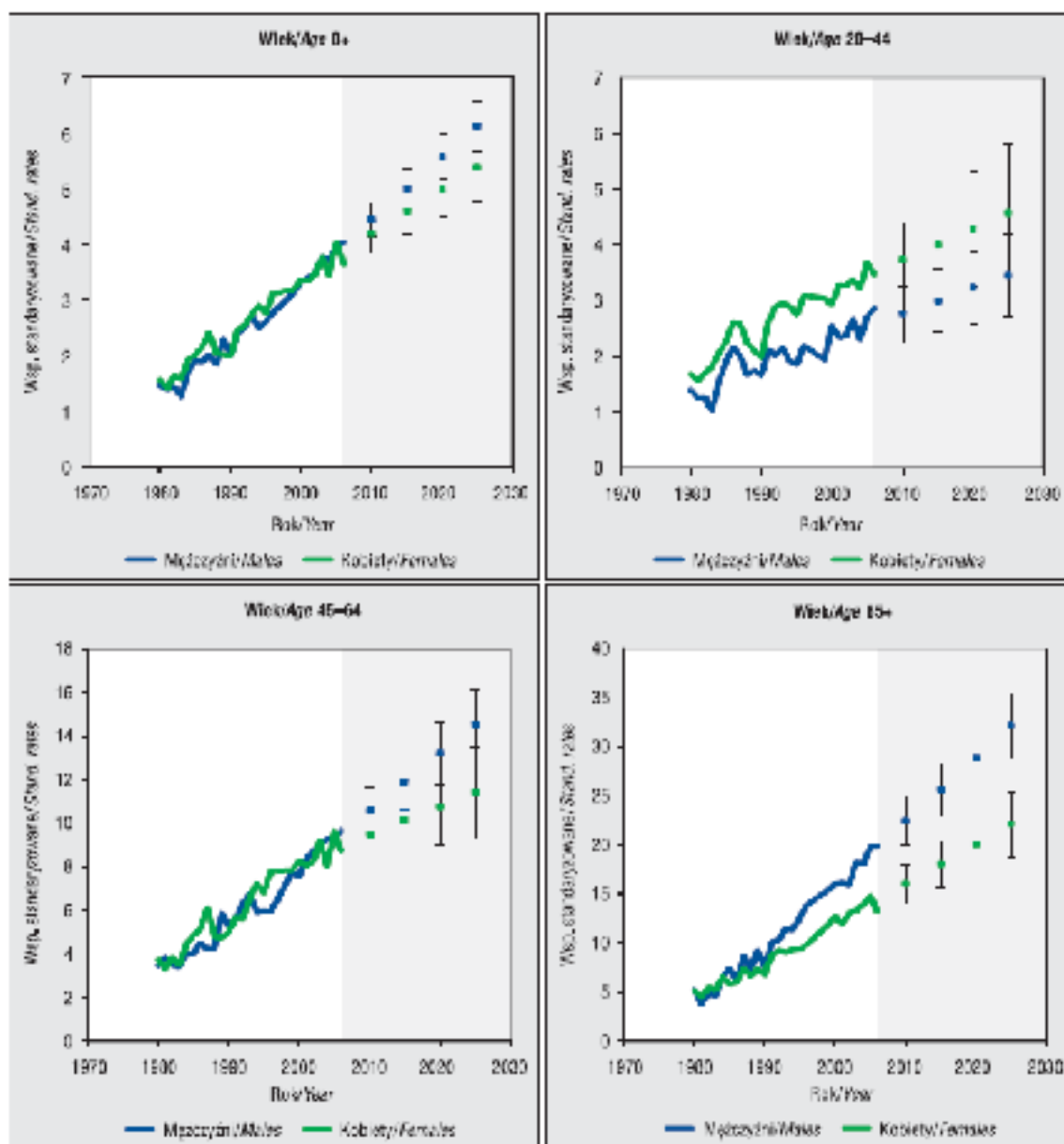
2.2 Epidemiologia

Wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2012 roku w Polsce odnotowano 3083 nowe przypadki zachorowań na czerniaka skóry (1390 - mężczyźni, 1693 - kobiety). Standaryzowany współczynnik zapadalności wynosił 4,9/100 000 dla mężczyzn oraz 5,1/100 000 dla kobiet. Chorobowość 5-letnia w 2012 roku wynosiła 9834, w tym 4197 mężczyzn i 5637 kobiet, natomiast chorobowość 10-letnia - 15 571 (6408 mężczyzn, 9163 kobiet).² Mediana wieku zachorowania była podobna dla obu płci i wynosiła 51 lat.³

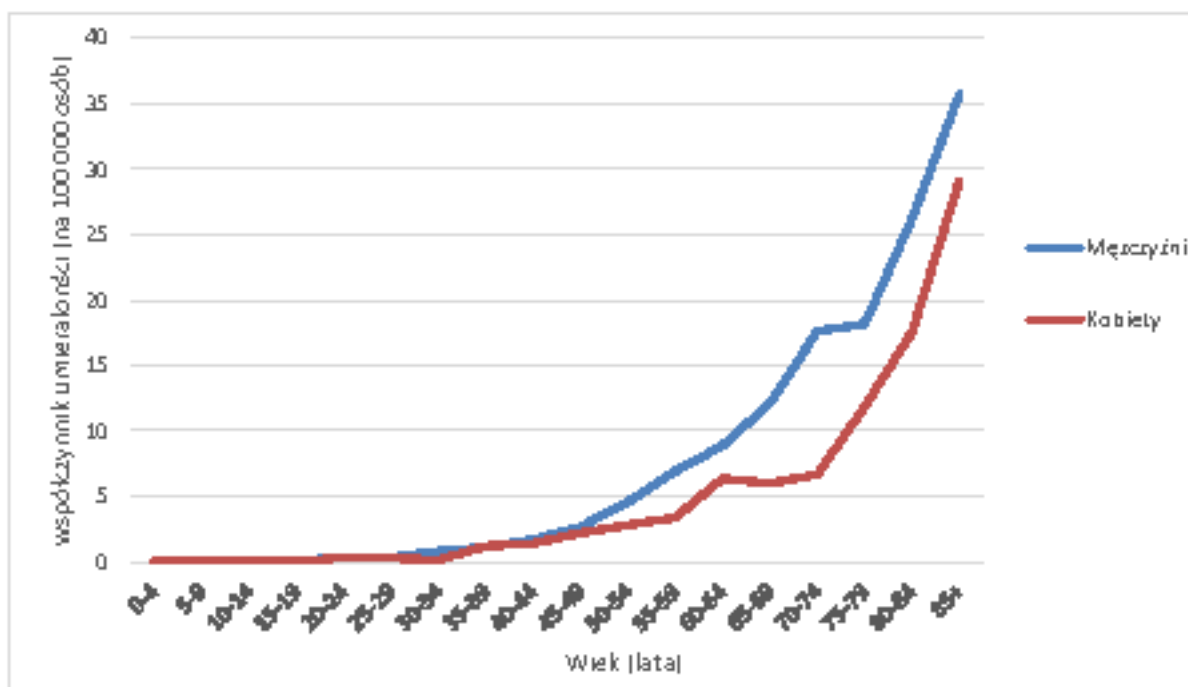
Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982-2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie.³ Prognozy zachorowalności wskazują, iż do 2025 roku liczba zachorowań w Polsce może zwiększyć się dwukrotnie, przy czym największego wzrostu należy spodziewać się wśród osób powyżej 65 roku życia (Ryc. 1).⁴

W 2012 roku wg danych KRN w Polsce odnotowano 1302 zgony z powodu czerniaka skóry: 675 wśród mężczyzn i 627 wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił odpowiednio 2,31/100 000 oraz 1,48/100 000.² Dane WHO pochodzące z 2013 roku wskazują na wzrost umieralności z powodu czerniaka skóry w porównaniu z rokiem 2012. Liczba zgonów w 2013 roku wśród mężczyzn wyniosła 739, a wśród kobiet 661 (standaryzowany współczynnik umieralności odpowiednio 2,5/100 000 oraz 1,5/100 000).⁵ Współczynnik umieralności w 2013 roku w zależności od grupy wiekowej przedstawiono na Ryc. 2

Ryc. 1 Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w zależności od wieku i płci w latach 1980-2006, prognoza do 2025 roku.⁴

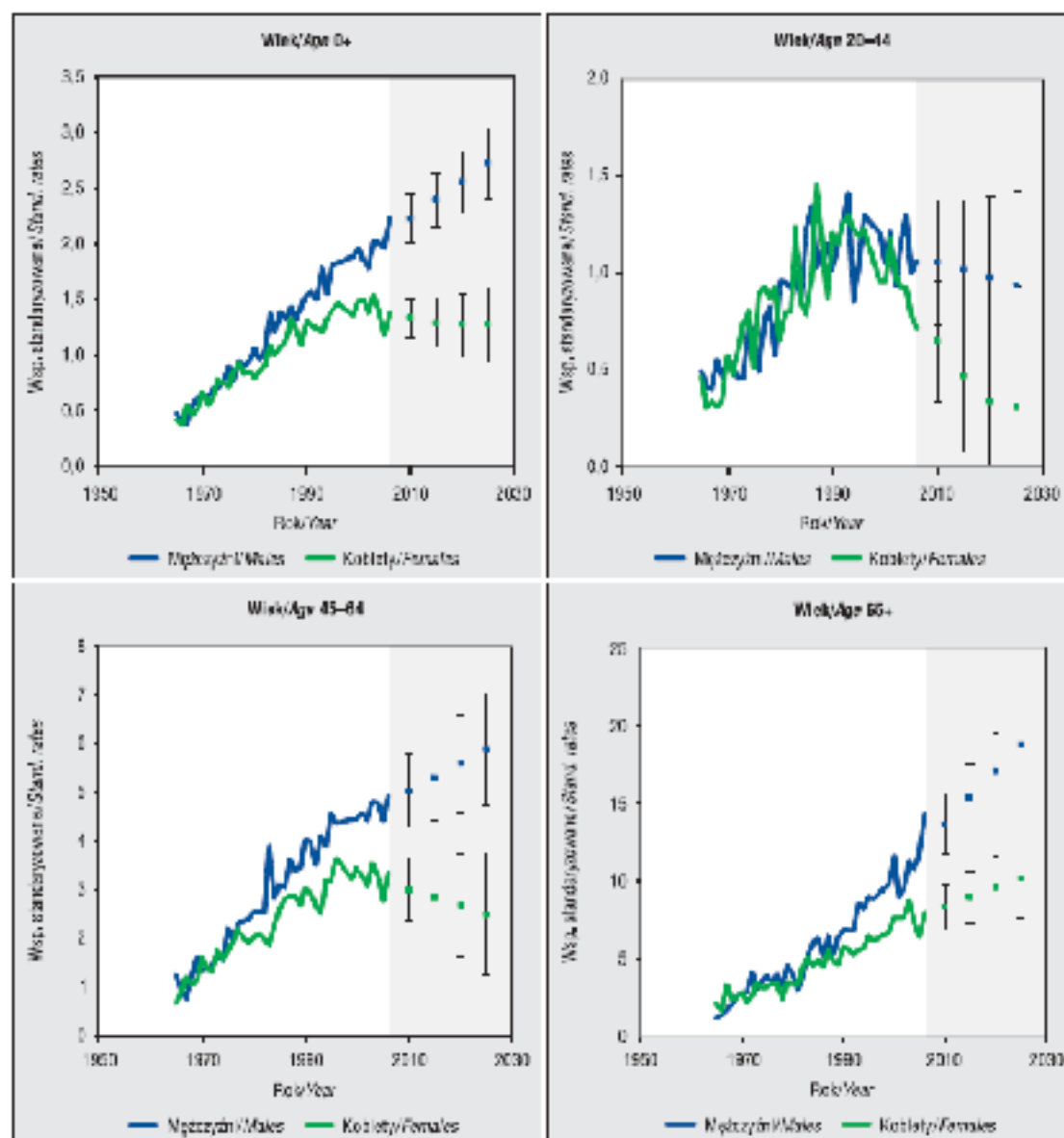


Ryc. 2 Współczynnik umieralności w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2013 roku wg WHO.⁵



Badania epidemiologiczne wskazują na odmienne trendy w odniesieniu do umieralności dla mężczyzn i kobiet. W populacji mężczyzn stwierdzono wzrost współczynnika umieralności, a trend ten prawdopodobnie będzie utrzymywał się w przyszłości. Do 2025 liczba zgonów wśród mężczyzn może zwiększyć się o ok. 50%, przy czym większość z nich będzie miała miejsce w populacji powyżej 65 roku życia. Jedynie w przypadku mężczyzn w wieku 20-44 lat prognoza wskazuje na utrzymanie się współczynnika umieralności na stałym poziomie. W całej populacji kobiet można spodziewać się stabilizacji współczynnika umieralności, jednak trendy w poszczególnych grupach wiekowych są różne. Wśród kobiet w wieku 20-64 lat przewidywany jest spadek, natomiast w grupie powyżej 65 roku życia wzrost umieralności (Ryc. 3).⁴

Ryc. 3 Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w zależności od wieku i płci w latach 1980-2006, prognoza do 2025 roku.⁴

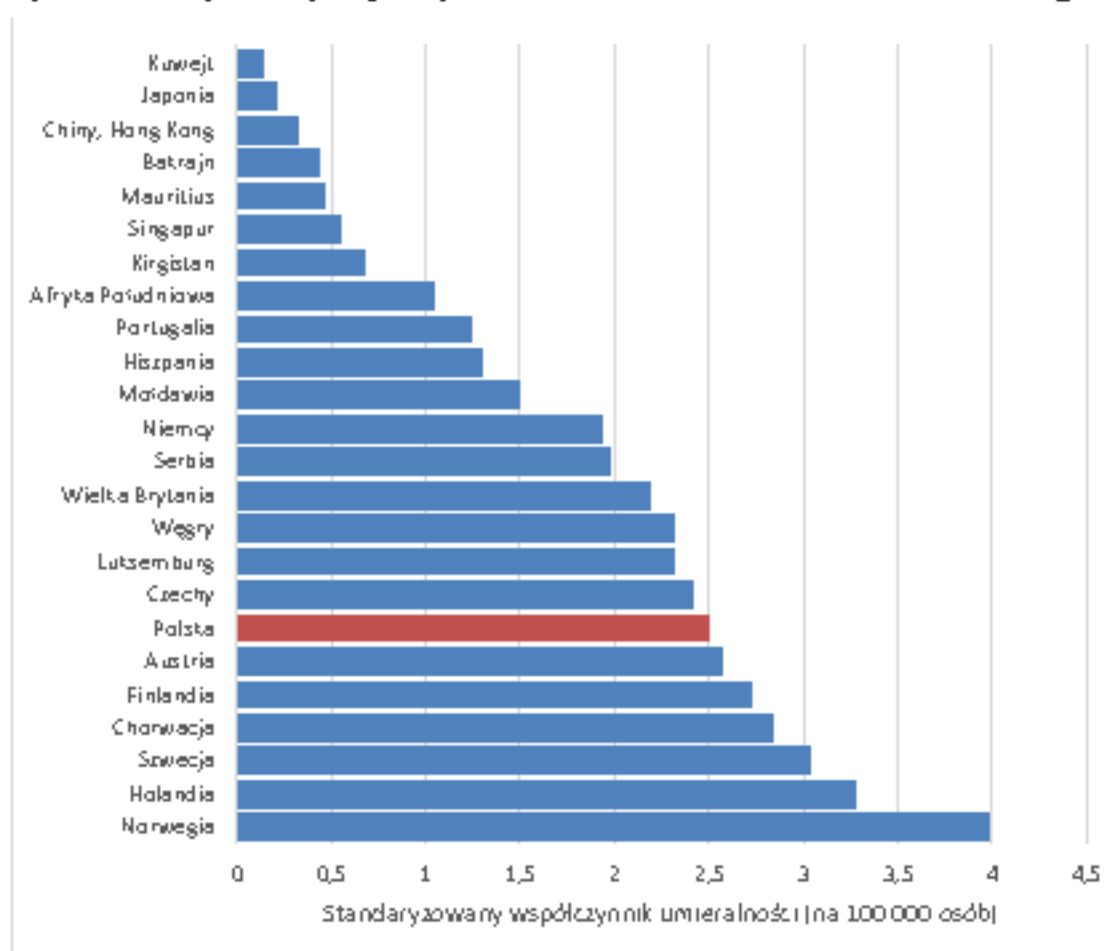


W Polsce 5-letnie przeżycie względne jest zróżnicowane ze względu na płeć: dla mężczyzn wynosi 54,4 (95% CI: 52,0; 56,7), a dla kobiet 65,7 (95% CI: 63,7; 67,7).⁶ Standaryzowany wskaźnik 5-letnich przeżyć dla Polski jest znacznie niższy od średniego wskaźnika dla całej populacji europejskiej i wynosi odpowiednio 60,7 oraz 86,3 (dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002).⁷ W Tab. 1 przedstawiono roczne oraz 5-letnie względne przeżycie dla populacji polskiej i europejskiej w latach 1995-2007 na podstawie danych z rejestru EUROCORE-4 i EUROCORE-5.^{8,9,10} W Polsce w 2013 roku wg WHO odnotowano także stosunkowo wysoki współczynnik umieralności w odniesieniu do innych państw analizowanych przez WHO (Ryc. 4).

Tab. 1 Roczne oraz 5-letnie względne przeżycie w Polsce i Europie w latach 1995-2007 na podstawie danych z rejestru EURO CARE-4 i EURO CARE-5.^{8,9,10}

Lata	Liczba przypadków	Roczne względne przeżycie	5-letnie względne przeżycie
Polska			
1995-1999	781 [6% pokrycie]	89,2 [95% CI: 86,8; 91,7]	63,0 [95% CI: 58,9; 67,3]
2000-2002	b.d.	b.d.	65,8 [95% CI: 61,5; 70,4]
1999-2007	13% pokrycie	b.d.	61,5 [95% CI: 58,96; 64,0]
Europa			
1995-1999	73720	95,0 [95% CI: 94,7; 95,3]	82,6 [95% CI: 82,1; 83,2]
2000-2002	b.d.	b.d.	86,1 [95% CI: 84,3; 88,0]
1999-2007	b.d.	b.d.	83,2 [95% CI: 82,9; 83,6]

Ryc. 4 Standaryzowany współczynnik umieralności na świecie w 2013 roku wg WHO.⁵



Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że chorzy w stadium III lub IV czerniaka stanowią ok. 15-30% wszystkich pacjentów. Operacyjny czerniak występuje u ok. 80%, natomiast czerniak nieoperacyjny u ok. 20% chorych (15% - stadium III, 5% - stadium IV).^{11,12} Wraz ze stopniem zaawansowania czerniaka znacząco spada wskaźnik 5-letniego przeżycia. W Tab. 2 przedstawiono 5-letnie przeżycie w stadium III i IV czernia-

ka na podstawie danych z bazy AJCC (American Joint Committee on Cancer) Melanoma Staging na 2008 rok.^{13,14,18}

Tab. 2 5-letnie przeżycie w stadium III i IV czerniaka na podstawie danych z bazy AJCC Melanoma Staging.

Stadium choroby	Liczba przypadków	5-letnie przeżycie
IIIA	1196	0,78 (0,02)
IIIB (including N2c)	1391	0,59 (0,02)
IIIB (excluding N2c)	992	0,54 (0,02)
IIIC	720	0,40 (0,02)
IV M1a	1474	0,15 - 0,2
IV M1b	1895	
IV M1c	4603	

2.3 Etiologia i patogeneza

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Uważa się, że rozwój czerniaka jest wynikiem działania czynników egzogennych (środowiskowych) oraz endogennych (zmian w genomie melanocytów).¹

Czerniak jest nowotworem heterogennym, jego patogeneza po części zależy od mutacji DNA, które prowadzą do aktywacji onkogenów, albo inaktywacji genów supresorowych nowotworu, ale także do utraty lub amplifikacji części lub całości chromosomu. W wyniku tych nieprawidłowości powstają zmutowane profile kariotypowe, które różnią się w poszczególnych podtypach czerniaka. Dotychczas zidentyfikowano niektóre z nawracających w nich mutacji molekularnych, takie jak mutacje w onkogenach NRAS, BRAF, C-KIT, GNAQ, GNA11 oraz mutacje w genach supresorowych PTEN i P53. Niektóre z tych zmian są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka:

- mutacje C-KIT - znajdują się w 15-20% czerniaków odsiebnych części kończyn oraz błon śluzowych; rzadko występują w obrębie skóry przewlekle uszkodzonej przez słońce;
- mutacje GNAQ i GNA11 - występują w 80% przypadków czerniaka naczyńwki; wzajemnie się wykluczają;
- mutacje w szlaku kinaz MAP - występują w 75% przypadków czerniaka skóry; głównie są to wzajemnie wykluczające się mutacje NRAS (15-30%) i BRAF (60-80%); mutacje BRAF wykrywane są głównie w czerniaku powstającym w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych; najczęściej występującą mutacją BRAF jest substytucja waliny na kwas glutaminowy w pozycji 600 (V600E), która stanowi ok. 90% wszystkich przypadków.^{15,16}

Czerniaki z mutacją BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania,
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia,
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (mutacja BRAF jest charakterystyczna dla osób, które często uległy poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, a nie dla osób, które są stale narażone na działanie promieni słonecznych),
- większa liczba znamion barwinkowych skóry,
- czerniaki guzkowe, albo szerzące się powierzchniowe.¹⁶

Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem mutacji BRAF, a grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow oraz skróceniem czasu, jaki mija od zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby. Wykryto natomiast związek pomiędzy obecnością mutacji BRAF, a czasem przeżycia chorych w IV stopniu zaawansowania czerniaka.¹⁶

Do czynników ryzyka rozwoju czerniaka możemy zaliczyć:

- obciążenie rodzinne - zwiększenie ryzyka od 3 (jeden chory krewny pierwszego stopnia) do 70 razy (≥ 3 chorych krewnych); wyróżniono także rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (FAM-M, *familial atypical mole and melanoma syndrome*), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%;
- zachorowania w przeszłości na czerniaka lub inny nowotwór skóry;
- liczne znamiona melanocytowe;
- skóra pergaminowa i barwnikowa;
- określony fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3-krotne zwiększenie ryzyka);
- okresowa, intensywna ekspozycja na promieniowanie UV;
- skłonność do oparzeń słonecznych;
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3 krotne zwiększenie ryzyka po ≥ 5 epizodach oparzeń);
- immunosupresja (np. po przeszczepieniu narządów).¹⁷

2.4 Klasyfikacja

Obecnie obowiązujący system TNM klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry został zaktualizowany w 2009 przez AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) na podstawie analizy wieloczynnikowej danych prawie 40 000 chorych z czerniakiem.¹⁸ W systemie tym wydzielono 5 stadiów czerniaka (od 0 do IV), które przypisuje się chorym na podstawie 3 cech T, N i M. Kategorie systemu TNM oraz klasyfikację zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka przedstawiono w Tab. 3 i Tab. 4

Tab. 3 Kategorie systemu TNM oceny zaawansowania czerniaka wg AJCC 2009¹⁸

Cecha T	Grubość nacieku (mm)	Owzrodzenie
Tis (<i>in situ</i>)	ND	ND
T1	≤1,0	a: bez owzrodzenia i mitozy <1/mm ² b: z owzrodzeniem lub mitozą ≥1/mm ²
T2	1,01 – 2,00	a: bez owzrodzenia b: z owzrodzeniem
T3	2,01 – 4,00	a: bez owzrodzenia b: z owzrodzeniem
T4	>4,00	a: bez owzrodzenia b: z owzrodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0 węzłów chłonnych	ND
N1	1 węzeł chłonny	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2 – 3 węzły chłonne	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut** c: przerzuty <i>in transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	≥4 węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty <i>in transit</i> /satelitoza z jednocześnienymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy
M0	brak przerzutów odległych	ND
M1a	skóra, tkanka podskórna, inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	prawidłowe
M1b	płuca	prawidłowe
M1c	inne niż wyżej wymienione narządy trzewne każde umiejscowienie	prawidłowe podwyższone

ND – nie dotyczy.

*diagnoza po biopsji węzła wartowniczego.

**potwierdzony w badaniu mikroskopowym klinicznie wyczuwalnego węzła chłonnego z przerzutami

Tab. 4 Kliniczno-patologiczna klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka według systemu TNM AJCC 2009¹⁸

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0	IIIC	T4b	N0	M0
III	Każde T	N>N0	M0	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
				T1-4b	N2b	M0	
				T1-4b	N2c	M0	
Każde T	N3	M0					
IV	Każde T	Każde N	M1	IV	Każde T	Każde N	M1

*obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów,

**obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego oraz mikrostopniowanie regionalnych węzłów chłonnych po biopsji węzła wartowniczego lub limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, które nie wymagają patologicznej oceny regionalnych węzłów chłonnych)

2.5 Obraz kliniczny

Wyróżnia się 5 postaci klinicznych czerniaka skóry:

1. postać powierzchniowa (SSM, *superficial spreading melanoma*) - 30-40% przypadków,
2. postać guzowata (NM, *nodular melanoma*) - 50-60% przypadków,
3. czerniak z plamy soczewicowatej (LMM, *lentigo malignant melanoma*) - 5-10% przypadków,
4. czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ALM, *acral lentiginous melanoma*) - 5% przypadków,
5. czerniak pod paznokciowy (SM, *subungual melanoma*) - 5% przypadków.¹⁷

Pierwszym objawem czerniaka może być powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar ogniska pierwotnego nowotworu. Objawy czerniaka różnią się w postaci wczesnej i zaawansowanej choroby. W postaci wczesnej zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych i poszarpanych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W postaci zaawansowanej często są uwypuklone, czasami owrzodziłe z wysiękiem surowiczokrwistym na powierzchni.¹⁷

Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w dwóch systemach mających ułatwić rozpoznanie - ABCD(E) i Glasgow (Tab. 5). Systemy te nie są jednak uniwersalne, gdyż nie pozwalają na prawidłowe zakwalifikowanie wszystkich typów czerniaka (system ABCD(E) - czerniaki wczesne, system Glasgow - miejscowo zaawansowane).³

Czerniak najczęściej daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (stadium III), a dalej do innych miejsc na skórze, podskórnych tkanek miękkich, płuc i mózgu (stadium IV). U około 37% pacjentów w stadium IV czerniaka diagnozuje się przerzuty do mózgu.¹⁹

Tab. 5 Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E) i miejscowo zaawansowanych – system Glasgow.

System ABCD(E)	System Glasgow
<p>A (<i>asymetryj</i>) – asymetria – czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są łagodne lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wysp;</p> <p>B (<i>borders</i>) – brzozy nierówne i postrzępione;</p> <p>C (<i>color</i>) – kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz częstotliwość jego punktowych depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym);</p> <p>D (<i>diameter</i>) – średnica > 5 mm lub (<i>dynamics</i>) dynamika zmian morfologicznych w guzie;</p> <p>(E) (<i>elevation</i>) – uwypuklenia powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka</p>	<p>1 – powiększenie,</p> <p>2 – zmiana kształtu,</p> <p>3 – zmiana koloru,</p> <p>4 – obecność stanu zapalnego,</p> <p>5 – obecność sączenia,</p> <p>6 – zaburzenia czucia (np. świąd i przeczulica),</p> <p>7 – średnica > 7 mm</p>

2.6 Diagnostyka

Badania podstawowe

Wstępna diagnostyka obejmuje wywiad chorobowy, który powinien uwzględnić pytania o stan skóry (zmiany w obrębie istniejących znamion, nowe znamiona) oraz czynniki ryzyka (opisane w rozdziale 2.3).¹⁷

Najważniejszym elementem wczesnej diagnostyki czerniaka jest dokładne badanie przedmiotowe, które powinno obejmować całą skórę pacjenta, z uwzględnieniem granic skóry owłosionej głowy, dłoni, stóp, przestrzeni międzypalcowych, okolic narządów płciowych i odbytu. Badanie skóry pacjenta powinno być wykonywane przez każdego

lekarza podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium oraz w czasie hospitalizacji. Badaniem zalecanym we wstępnej diagnostyce jest dermatoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermatoskopia, co poprawia czułość diagnostyczną o ok. 30%.^{3,17}

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry i jedyną metodą zalecaną przez onkologów jest biopsja wycinająca całej zmiany barwnikowej (mikrostopniowanie I). Żadne inne postępowanie nie umożliwia prawidłowego rozpoznania. Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania (rozdział 2.4). W przypadkach wątpliwych, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. podejrzenie czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u dzieci), zalecanym badaniem jest refleksyjna laserowo-skaningowa mikroskopia konfokalna skóry.³

Badania dodatkowe

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym obejmują:

- podstawowe badanie krwi: morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- konwencjonalną rentgenografię klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej),
- USG jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych.

Wykonanie badania komputerowej tomografii i pozytonowej tomografii emisyjnej może być rozważane u chorych z czerniakiem III stopnia lub przerzutami do narządów odległych.²⁰

Mikrostopniowanie I

Biopsja wycinająca podejrzanej zmiany skórnej jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania czerniaka i uzyskanie informacji o ważnych czynnikach rokowniczych. Wycięcie zmiany skórnej wykonuje się w miejscowym znieczuleniu nasiąkowym, z marginesem bocznym 1-2 mm niezmięconej chorobowo skóry. W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziata, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą „imprintu” (przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni zmiany).²⁰

Badanie patomorfologiczne materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej obejmuje badanie makro- i mikroskopowe:

1. Badanie makroskopowe:
 - wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą,
 - wielkość zmiany,
 - zabarwienie (jednolite, niejednolite),
 - brzeg zmiany (regularny, nieregularny),
 - guzek (obecny, nieobecny),
 - margines (boczny, wgłębny).

2. Badanie mikroskopowe:

Cechy oceniane obowiązkowo

- grubość nacieku wg Breslowa (Tab. 6) mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów,
- obecność lub brak owrzodzenia, a w przypadku obecności największy wymiar,
- liczba mitoz na 1 mm² (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej - „hot spot”),
- obecność regresji,
- obecność lub brak inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych,
- obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów o średnicy powyżej 0,05 mm w odległości powyżej 0,3 mm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka),
- margines obwodowy (od składnika *in situ* i w głąbi).

Cechy oceniane warunkowo

- fazy wzrostu,
- głębokość naciekania wg Clarka (Tab. 7),
- podtyp histologiczny,
- typ komórki (epitelioidalna, wrzecionowata, mała, pleomorficzna, inna),
- obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego,
- obecność lub brak naciekania pni nerwowych,
- obecność znamienia.²¹

Tab. 6 Skala grubości czerniaka wg Breslowa.

Stopień	Grubość zmiany (mm)
1	< 0,75
2	0,75 – 1,5
3	1,5 – 4,0
4	> 4,0

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

Stopień	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

Mikrostopniowania II

Biopsja węzła chłonного wartowniczego u chorych na czerniaki jest uzasadniona, gdyż:

- węzeł wartowniczy stanowi pierwsze i najczęstsze miejsce pierwszego przerzutu nowotworu do regionalnego splotu,
- u chorych na czerniaki skóry limfa z określonego obszaru skóry kieruje się do różnych, ale ściśle określonych węzłów chłonnych w regionalnym splotwie,
- przerzuty do węzłów chłonnych regionalnego splotu poprzedzają rozsiew ogólnoustrojowy u ponad 70% chorych na czerniaki skóry.³

Do biopsji węzła wartowniczego kwalifikuje się chorych:

1. po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego,
2. z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm lub z (mikro)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku, lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$,
3. bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych.²⁰

Światowa Organizacja Zdrowia w 1999 roku wydała opinię, iż biopsja węzła wartowniczego powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Biopsja węzła wartowniczego powinna być wykonana metodą limfoscyntygrafii przedoperacyjnej lub śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwianiem.³

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów w węzłach wartowniczych należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u ok. 20-30%.²⁰

Test na obecność mutacji genetycznych

Określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami (NRAS, BRAF, C-KIT, GNAQ, GNA11). W przypadku choroby uogólnionej wskazana jest zbadania obecności mutacji BRAF na materiale utrwalonym i opcjonalnie KIT oraz NRAS. Nie zaleca się wykrywania mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów.²¹

2.7 Leczenie

W Polsce obowiązującymi zasadami postępowania w diagnostyce i leczeniu czerniaka są zaktualizowane w 2015 roku wytyczne PUO/PTOK²⁰ (Polska Unia Onkologii/Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej). Dodatkowo zidentyfikowano rekomendacje:

- Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Medycznej²² (ESMO 2015, *European Society of Medical Oncology*),
- NICE 2015²³ (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NCCN 2015²⁴ (*National Comprehensive Cancer Network, USA*),

- NCI 2014²⁵ (*National Cancer Institute, USA*),
- Niemieckiego Programu Wytycznych Onkologicznych²⁶ (GGPO 2013, *German Guideline Program in Oncology*).

W Tab. 8 zestawiono podsumowanie aktualnych wytycznych i rekomendacji praktyki klinicznej dotyczące leczenia czerniaka w zależności od stopnia zaawansowania choroby, które opisano szerzej w dalszej części rozdziału.

Tab. 8 Przegląd interwencji rekomendowanych w aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących czerniaka.

Wytyczne	Czerniak pierwotny	Czerniak zaawansowany	
PUO/PTOK 2015	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego, - limfadenektomia, - leczenie uzupełniające (IFN-α 2b, radioterapia) 	stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - leczenie miejscowe (ablacja laserem, radioterapia, krioterapia), - immunoterapia doustowa (PV-10, interleukina-2) lub miejscowa (inikwimod, niezarejestrowany w Polsce), - izolowana chemioterapia perfuzyjna koficyzyczna w hipertermii z melfalanem (HILP), - leczenie uzupełniające (IFN-α 2b, radioterapia)
		stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - immunoterapia: pembrolizumab lub nivolumab (preferowane) lub ipilimumab, - wemurafenib, dabrafenib, trametynib, terapie skojarzone: dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobnietynib (po zarejestrowaniu w Polsce) (czerniak z mutacją BRAF), - dakarbazyna (po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii),
ESMO 2015	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego, - limfadenektomia, - leczenie uzupełniające (radioterapia) 	stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - elektrochemioterapia lub terapia zmodyfikowanym wirusem opryszczki T-Vec, - izolowana perfuzja koficyzyczna melfalanem i/lub TNF-α, alternatywnie radioterapia, - leczenie uzupełniające (interferon α)
		stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab - czerniak z mutacją BRAF: dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobnietynib - dakarbazyna, temozolomid, taksany, fotemustyna, związki platyny, cytokiny (IFN-α, IL-2) lub kombinacja kilku leków, - polichemioterapia (paklitaksel i karboplatyna, cisplatyna, winorezyna i dakarbazyna), - paliatywna radioterapia

Wytyczne	Czerniak pierwotny	Czerniak zaawansowany	
NICE 2015	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne - miejscowo imikwimod 	stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - limfadenektomia radykalna u osób z mikrooprzerzutami w węzle wartowniczym, - limfadenektomia terapeutyczna u pacjentów w stadium I (IB, IIC) - jeżeli nie ma możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego można rozważyć: terapię systemową (opisana przy stadium IV), izolowaną infuzję kościczym, izolowaną perfuzję kościczym, radioterapię, elektrochemioterapię, laser CO₂, leczenie miejscowe imikwimodem - imikwimod w przypadku przerzutów powierzchniowych
		stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - radioterapia stereotaktyczna, radioembolizacja, - terapia systemowa: celowana – dabrafenib, wemurafenib (czerniak z mutacją BRAF V600), immunoterapia – ipilimumab, chemioterapia – dakarbazy-na,
NCCN 2015	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego, - limfadenektomia, - leczenie uzupełniające (IFN-α 2b, pegIFN, radioterapia) 	stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - włączenie do badań klinicznych, - miejscowa iniekcja BCG, interleukiny 2, IFN-α lub nakładany miejscowo imikwimod (zmiany nie kwalifikowane do leczenia chirurgicznego), - ablacja laserowa, radioterapia, - izolowana perfuzja pozaustrajowa kościczymy, - ewentualnie leczenie systemowe

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Wytyczne	Czerniak pierwotny	Czerniak zaawansowany	
		stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - immunoterapia: pembrolizumab, niwolumab, terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem - terapia ukierunkowana u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF: terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem lub wemurafenibem i ko-bimetynibem; monoterapia wemurafenibem lub dabrafenibem, - wysoka dawka IL-2, - chemioterapija (oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie z cisplatyną i winblastyną z/bez IL-2, IFN-α 2b) - chemioterapija (dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna/paklitaksel, paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą), - imatynib u pacjentów z czerniakiem z mutacją c-KIT - włączenie do badań klinicznych,
NCI 2014	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego, - limfadenektomia, - leczenie uzupełniające (IFN-α 2b) 	resekcyjne stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego, - uzupełniająca radykalna limfadenektomia, - terapia uzupełniająca: wysoka dawka IFN-α 2b, pegIFN-α 2b
		nieresekcyjne stadium III, stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab, pembrolizumab, wysoka dawka IL-2, - wemurafenib, dabrafenib, trametynib, terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem, - sorafenib, - inhibitory KIT, - dakarbazyna, temozolomid, związki platyny, taksany, alkaloidy barwnika różyczkowego, - leczenie paliatywne: radioterapia, limfadenektomia, leczenie chirurgiczne

Wytyczne	Czerniak pierwotny	Czerniak zaawansowany	
GGPO 2013	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - biopsja węzła wartowniczego 	stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - limfadenektomia, - leczenie uzupełniające (IFN, pegIFN radioterapia), - miejscowa iniekcja IL-2, miejscowa elektrochemioterapia bleomycyną lub cisplatyną, miejscowa immunoterapia z DNCB (diminrochlorobenzen) lub DCP (difenylocyklopropenon), - izolowana perfuzja kończyn
		stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne, - ipilimumab (I linia leczenia), - wemurafenib, dabrafenib (czerniak z mutacją BRAF V600), - imatinib (czerniak z mutacją c-KIT), - monochemioterapia dakarbazyną, temozolomidem lub fotemustyną, - polichemioterapia (karboplatyna i paklitaksel; gemcytabina i treosulfan; dekarbazyna, windezyna i cisplatyna; karboplatyna, dekarbazyna i hydroksymocznik; bleomycyna, winkrystyna, lomustyna i dekarbazyna), - radioterapia

2.7.1 PU0/PTOK 2015

Ognisko pierwotne

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Polega na wycięciu blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (uzależnionymi od zaawansowania choroby) oraz wykonaniu biopsji węzła wartowniczego. W przypadku dodatniego wyniku biopsji wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego splotu chłonki.

Wznowa miejscowa i przerzuty *in transit*

Podstawową metodą leczenia wznowy miejscowej i przerzutów *in transit* (w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych) jest leczenie chirurgiczne. W przypadku przerzutów *in transit* postępowanie obejmuje wycięcie polichalnych zmian (<10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). W przypadku pojedynczych zmian nowotworowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego, pod warunkiem, że od pierwszej biopsji węzła wartowniczego minęło co najmniej 12 miesięcy. W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych zmian należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (ablacja laserem, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (ECT). W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii z melfalanem (HILP, *hyperthermic isolated limb perfusion*). Niemożność zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia.

Leczenia uzupełniające

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (chemioterapii lub immunoterapii) w klinicznej praktyce u chorych po radykalnym wycięciu zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach.

Jedynym lekiem, stosowanym jako leczenie uzupełniające, zarejestrowanym w Unii Europejskiej i USA w stadium IIB-III czerniaka (w dużej dawce) i stadium II czerniaka (w małej dawce, tylko w UE) jest interferon- α 2b.

W indywidualnych przypadkach, po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku, możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (hipofrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji).

Leczenia chorych w stadium uogólnienia

Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym lekiem cytotoksycznym w uogólnionym czerniaku, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź - 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi - 4 miesiące). Stosowanie chemioterapii

powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.

Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki, jednak korzyść z leczenia choroby odnosią dopiero po 3-4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, powolnym przebiegu choroby i bez współistniejących chorób autoimmunologicznych.

Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry wiąże się z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 w monoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) lub w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (kombinacja nie jest zarejestrowana w UE).

W świetle wyników najnowszych badań klinicznych ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, dlatego leczenie należy rozpoczynać od pembrolizumabu lub niwolumabu.

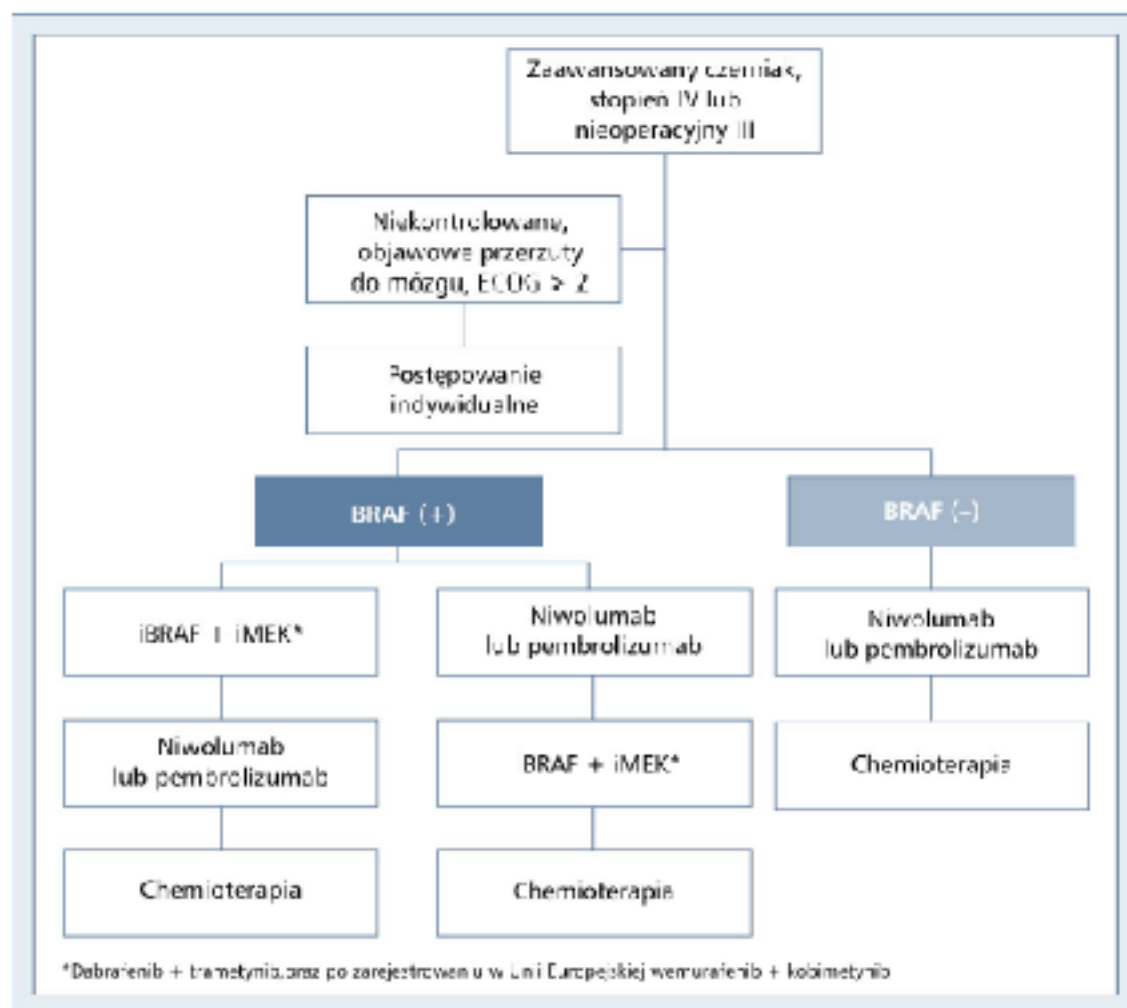
U chorych z mutacją BRAF rekomendowane jest stosowanie inhibitorów BRAF: wemurafenibu i dabrafenibu. U większości pacjentów leczonych wemurafenibem dochodzi do pojawienia się oporności na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji 6-7 miesięcy, mediana przeżyć całkowitych 13-16 miesięcy). Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą oraz prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rógowiak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Porównywalną skuteczność do wemurafenibu, jednak inny profil toksyczności ma dabrafenib (mniejsze ryzyko występowania raka płaskonabłonkowego). Potwierdzono także skuteczność inhibitora MEK, trametynibu, u chorych z mutacją BRAF. Badania kliniczne wskazują na skuteczność kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib + trametynib lub wemurafenib + kobimetynib) w leczeniu czerniaków z mutacją BRAF. U większości chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) powinny być stosowane jako leczenie z wyboru.

Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami.

Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF, u których stwierdzono bezobjawowe przerzuty do mózgu mogą być w pierwszej kolejności leczeni inhibitorem BRAF.

Proponowany schemat leczenia chorych w stadium uogólnienia przedstawiono na Ryc. 5.

Ryc. 5 Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (FUO/PTOK 2015)



Obserwacja po leczeniu

Często tliwość i rodzaj badań oraz długość obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby. Podstawą obserwacji jest ocena blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomia. Szczególnej staranności wymaga ocena regionalnego splotu chłonnego. Podczas badań kontrolnych obowiązuje badanie całej skóry pacjenta ze względu na większą szansę rozwoju drugiego, niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry.

2.7.2 ESMO 2015

Choroba zlokalizowana

Zalecane jest szerokie wycięcie zmiany pierwotnej z marginesami od 0,5 do 2 cm, w zależności od grubości guza.

Rutynowa elektywna limfadenektomia lub naświetlanie do regionalnych węzłów chłonnych nie jest zalecane. Do precyzyjnego określenia stadium choroby, w przypadku zmiany o grubości >1 mm i >0,75 mm z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak owrzo-

dzenie lub indeks mitotyczny pT1b, niezbędne jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutów do węzła wartowniczego zalecana jest całkowita limfadenektomia.

Radioterapię można rozważyć w przypadku czerniaka z plamy soczewicowatej, gdy leczenie chirurgiczne nie jest wystarczające.

Przerzuty lokoregionalne

W przypadku lokoregionalnych przerzutów do węzłów chłonnych zalecane jest leczenie chirurgiczne obejmujące otoczenie węzła chłonnego. W przypadku podwyższonego ryzyka (np. zmiany o dużej powierzchni) można rozważyć dodatkową radioterapię. Chirurgiczne usunięcie zmian jest zalecane także w przypadku pojedynczych przerzutów do narządów miękkich (wymagana szczegółowa ocena stopnia zaawansowania czerniaka, z wykorzystaniem PET, CT lub rezonansu magnetycznego).

W przypadku nieresekcyjnych przerzutów *in transit* należy rozważyć elektrochemioterapię lub terapię zmodyfikowanym wirusem opryszczki T-Vec (Talimogene laherparepvec) w ramach badania klinicznego.

Nieresekcyjne przerzuty *in transit* lub nieoperacyjne zmiany pierwotne w obrębie kończyn mogą być leczone za pomocą izolowanej perfuzji kończyn melfalanem i/lub TNF- α . Alternatywnie może być stosowana radioterapia, elektrochemioterapia, terapia T-Vec.

W terapii uzupełniającej u pacjentów z resekcyjnym stadium III czerniaka można rozważyć stosowanie interferonu α .

Choroba w stadium uogólnienia

Tkanka nowotworowa powinna być zbadana pod kątem mutacji BRAF, NRAS, c-KIT, GNA11, GNAQ, w celu wybrania odpowiedniej terapii lub skierowania pacjenta do odpowiednich badań klinicznych.

W pierwszej linii leczenia przerzutowego czerniaka zalecane jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi PD-1 (pembrolizumab, nivolumab). U pacjentów bez potwierdzonej mutacji BRAF do tej pory leczeniem z wyboru była terapia ipilimumabem, jednak najnowsze badania wykazały przewagę przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi PD-1 nad ipilimumabem. Przeciwciała anty-PD-1 mogą być także stosowane w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii ipilimumabem.

U pacjentów z czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF jako pierwsza oraz druga linia leczenia zalecana jest kombinacja inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenib + trametinib, wemurafenib + kobimetynib). Wykazano także skuteczność stosowania inhibitorów BRAF po immunoterapii. Inhibitory kinaz, ipilimumab i/lub przeciwciała anty-PD-1 mogą być bezpiecznie stosowane także u pacjentów z przerzutami do mózgu.

W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, ze względu na dostęp do nowoczesnych terapii, należy rozważyć włączenie chorych do badań klinicznych. Przy

braku dostępu do badań klinicznych lub wymienionych terapii rekomendowane jest stosowanie dakarbazyny lub temozolomidu, taksanów, fotemustyny, związków platyny, cytokin (IFN, IL-2) lub kombinacji kilku leków. W terapii agresywnego przerzutowego czerniaka możliwe jest stosowanie polichemioterapii (paklitaksel i karboplatyna, cisplatylna, windezyna i dakarbazyna).

U pacjentów w stadium uogólnienia należy rozważyć paliatywną radioterapię, szczególnie w przypadku przerzutów do mózgu lub zlokalizowanych i bolesnych przerzutów do kości.

2.7.3 NICE 2015

Stadium 0-II

W stadium 0-II zaleca się leczenie chirurgiczne - wycięcie zmiany z odpowiednim marginesem (w stadium 0 margines co najmniej 0,5 cm, w stadium I margines co najmniej 1 cm, a w stadium II - co najmniej 2 cm). W stadium 0 można rozważyć miejscowe zastosowanie imikwimodu, jeżeli wycięcie zmiany spowodowałoby nieakceptowalne zeszpecenie lub stan chorobowy. Po zastosowaniu imikwimodu zaleca się przeprowadzenie ponownej biopsji, w celu oceny skuteczności leczenia.

Stadium III

Należy rozważyć radykalną limfadenektomię u osób, u których biopsja węzła wartowniczego wykazała istnienie mikroprzerzutów, informując jednocześnie o wadach i zaletach tego rozwiązania.

U osób z czerniakiem w stadium IIIB-IIIC lub chorobą węzłów chłonnych rekomendowana jest terapeutyczna limfadenektomia.

Nie zaleca się uzupełniającej radioterapii u pacjentów z czerniakiem w stadium IIIA. U osób z chorobą w stadium IIIB i IIIC można zastosować radioterapię uzupełniającą tylko w przypadku, gdy zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia znaczących zdarzeń niepożądanych.

U osób z przerzutami *in transit*, w ramach leczenia paliatywnego, rekomendowane jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego należy rozważyć jedną z następujących możliwości:

- terapię systemową (opisaną poniżej u pacjentów ze stadium IV czerniaka),
- izolowaną infuzję kończyn,
- izolowaną perfuzję kończyn,
- radioterapię,
- elektrochemioterapię,
- laser CO₂,
- leczenie miejscowe imikwimodem.

W przypadku powierzchniowych przerzutów w ramach leczenia paliatywnego zalecane jest stosowanie imikwimodu.

Stadium IV

U pacjentów z niewielką liczbą przerzutów (w tym przerzutami do mózgu) należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub inne leczenie ablacyjne (w tym radioterapię stereotaktyczną lub radioembolizację).

U pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w stadium IV rekomenduje się zastosowanie terapii systemowej:

- terapii celowanej - dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600,
- immunoterapii - ipilimumabem, zarówno w I linii leczenia, jak i u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni,
- chemioterapii - dakarbazyną u pacjentów, u których zastosowanie terapii celowanej lub immunoterapii nie jest możliwe/wskazane.

W przedstawionych wytycznych (opublikowane 29 lipca 2015) nie ujęto terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, gdyż wciąż trwa ocena tej technologii przez NICE w nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniaku z mutacją BRAF V600. Publikacja rekomendacji dla terapii dabrafenibem i trametynibem spodziewana jest w sierpniu 2016 roku.

Dodatkowo trwają także oceny pembrolizumabu w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem (publikacja grudzień 2015) oraz ipilimumambu stosowanego w ramach terapii uzupełniającej w leczeniu całkowicie wyciętego czerniaka wysokiego ryzyka w stadium III lub IV (data publikacja nieznana).

2.7.4 NCCN 2015

Ognisko pierwotne

1. leczenie chirurgiczne (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami),
2. biopsja węzła wartowniczego,
3. limfadenektomia,
4. terapia uzupełniająca: radioterapia, duża dawka IFN- α 2b, peginterferon

Stadium III

1. włączenie do badań klinicznych,
2. leczenie chirurgiczne -jeden lub niewielka liczba przerzutów *in transit*,
3. miejscowa iniekcja BCG, interleukiny 2, IFN- α lub nakładany miejscowo imikwimod - zmiany nie kwalifikowane do leczenia chirurgicznego,
4. ablacja laserowa, radioterapia (w indywidualnych przypadkach),
5. HILP (wiele przerzutów *in transit*),

6. ewentualnie leczenie systemowe po niepowodzeniu leczenia wcześniej wymienionymi metodami

Stadium IV

1. leczenie chirurgiczne, jeżeli jest możliwe,
2. immunoterapia: pembrolizumab, niwolumab, terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem,
3. terapia ukierunkowana u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF: terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem lub wemurafenibem i kobimetynibem; monoterapie wemurafenibem lub dabrafenibem,
4. wysoka dawka IL-2,
5. biochemioterapia (oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie z cisplatyną i winblastyną z/bez IL-2, IFN- α 2b)
6. chemioterapia (dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna/paklitaksel, paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą),
7. imatinib u pacjentów z czerniakiem z mutacją c-KIT

2.7.5 NCI 2014

Stadium 0

1. leczenie chirurgiczne (mikroskopowy margines wolny od nacieku czerniaka)

Stadium I

1. leczenie chirurgiczne (zmiany nie grubsze niż 2 mm - margines 1 cm) z/bez:
 - biopsją węzła wartowniczego,
 - limfadenektomią regionalną

Stadium II

1. leczenie chirurgiczne (zmiany o grubości od 2 do 4 mm - margines 2 - 3 cm) z/bez:
 - biopsją węzła wartowniczego,
 - limfadenektomią regionalną,
2. leczenie uzupełniające: wysoka dawka IFN- α 2b

Rasakcyjna stadium III

1. leczenie chirurgiczne (margines 1 - 3 cm) z/bez:
 - biopsja węzła wartowniczego,
 - uzupełniająca radykalna limfadenektomia
2. terapia uzupełniająca: wysoka dawka IFN- α 2b, pegIFN- α 2b

Nierasakcyjna stadium III, stadium IV oraz nawrót czerniaka

1. immunoterapia: ipilimumab, pembrolizumab, wysoka dawka IL-2,
2. inhibitory przewodzenia sygnału:
 - inhibitory BRAF: wemurafenib, dabrafenib,
 - inhibitory MEK: trametinib,

- terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem,
 - inhibitory wielu kinaz: sorafenib,
 - inhibitory KIT,
3. chemioterapia: dakarbazyna, temozolomid, związki platyny, taksany, alkaloidy barwnika różyczkowego,
 4. leczenie paliatywne: radioterapia, limfadenektomia, leczenie chirurgiczne.

2.7.6 GGPO 2013

Podstawową metodą leczenia czerniaka jest leczenie chirurgiczne. Zalecane jest wycięcie zmiany wraz z odpowiednimi marginesami. W przypadku wykrycia nowotworu resztkowego zalecana jest ponowna resekcja, a przy zmianach nieoperacyjnych HILP, radioterapia lub kriochirurgia.

Biopsja węzła wartowniczego rekomendowana jest u chorych ze zmianami o grubości ≥ 1 mm przy braku dowodów na wystąpienie lokoregionalnych lub odległych przerzutów oraz u chorych z mniejszymi zmianami w przypadku wystąpienia czynników ryzyka, takich jak owrzodzenie, czy wysoki indeks mitotyczny.

Przerzuty lokoregionalne (stadium III zaawansowania)

Leczenie chirurgiczne jest rekomendowane, jeżeli możliwe jest całkowite (makro- i mikroskopowe) usunięcie lokoregionalnego przerzutu.

Nie zaleca się wykonywania elektywnej limfadenektomii bez względu na grubość zmiany nowotworowej. Limfadenektomię rekomenduje się w przypadku wykrycia (w badaniu cytologicznym, histologicznym, sonografii węzłów chłonnych, CT, PET) przerzutów do węzłów chłonnych.

Terapia uzupełniająca po limfadenektomii zalecana jest, gdy spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- 3 zajęte węzły chłonne,
- naciek na torebkę węzła chłonnego,
- przerzut do węzła chłonnego > 3 cm.

Eksperti nie rekomendują stosowania w ramach terapii uzupełniającej: dakarbazyny, perfuzji kończyny z melfalanem, immunostymulacji z użyciem lewamizolu lub BCG, preparatów z jemioty. Możliwe jest natomiast zastosowanie radioterapii, interferonu lub peginterferonu.

U chorych z przerzutami satelitarnymi lub *in-transit* możliwe jest wdrożenie leczenia miejscowego, w tym miejscowej iniekcji IL-2, miejscowej elektrochemioterapii bleomycyną lub cisplatyną, miejscowej immunoterapii z DNCB (dinitrochlorobenzen) lub DCP (difenylocyklopropenon), a u pacjentów z przerzutami w obrębie kończyn - izolowanej perfuzji kończyn.

Choroba w stadium uogólnienia

Należy rozważyć resekcję przerzutów odległych, jeżeli:

- nie przewiduje się nieakceptowalnej zmiany w funkcjonowaniu chorego,
- istnieją pozytywne czynniki predykcyjne dla lokalnej procedury (np. mała liczba przerzutów)
- alternatywne sposoby terapii są mniej obiecujące lub wyczerpano inne metody leczenia.

U wszystkich chorych zalecane jest stosowanie chemioterapii, a w drugiej linii leczenia ipilimumabu, dodatkowo u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF rekomendowane jest stosowanie inhibitorów BRAF (wemurafenib, dabrafenib). W przypadku pacjentów z mutacją c-KIT można rozważyć leczenie imatynibem.

Nieresekcyjne przerzuty odległe mogą także być leczone za pomocą monochemioterapii dakarbazyną, temozolomidem lub fotemustyną lub polichemioterapii (karboplatyna i paklitaksel; gemcytabina i treosulfan; dekarbazyna, windezyna i cisplatyna; karmustyna, dekarbazyna i hydroksymocznik; bleomycyna, winkrystyna, lomustyna i dekarbazyna).

Możliwe jest także zastosowanie radioterapii, przy czym należy mieć na uwadze, iż mniejsze zmiany charakteryzują się lepszą odpowiedzią na radioterapię, a więc decyzję o terapii należy podjąć jak najwcześniej.

2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

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 i krwionośnych.¹⁷

Stadium I i II zaawansowania

Do czynników rokowniczych u chorych na czerniaka bez przerzutów należą grubość i obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego, a także indeks mitotyczny.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest grubość ogniska pierwotnego czerniaka. 10-letnie przeżycie u chorych z czerniakiem T1 (grubość ≤ 1 mm) wynosi 92%, T2 (1,01 - 2 mm) - 80%, T3 (2,01 - 4 mm) - 63%, a u pacjentów z czerniakiem T4 (> 4 mm) - 50%. Wskaźniki przeżycia są niższe u pacjentów z czerniakiem z owrzodzeniem w porównaniu do pacjentów bez owrzodzenia z tej samej kategorii T. Bardzo istotnym wskaźnikiem rokowniczym jest także proliferacja pierwotnego czerniaka, określana za pomocą indeksu mitotycznego. W wieloczynnikowej analizie danych ponad 10 000 chorych wykazano istotną korelację pomiędzy wzrostem indeksu mitotycznego a wskaźnikami przeżycia (Tab. 9).^{18,27}

Tab. 9 5-letnie i 10-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium I i II w zależności od liczby mitoz/mm².²⁷

Liczba mitoz/mm ²	Liczba pacjentów	5-letnie przeżycie (±SE)	10-letnie przeżycie (±SE)
0	3031	0,978 [0,004]	0,932 [0,008]
0,01 – 0,99	281	0,945 [0,014]	0,892 [0,021]
1,00 – 1,99	2117	0,920 [0,007]	0,842 [0,012]
2,00 – 4,99	3254	0,869 [0,007]	0,754 [0,012]
5,0 – 10,99	2049	0,781 [0,011]	0,680 [0,018]
11 – 19,99	673	0,695 [0,022]	0,576 [0,027]
≥20	259	0,594 [0,039]	0,476 [0,050]

Stadium III zaawansowania (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych)

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych oraz rodzaj przerzutu. 5-letnie przeżycie dla pacjentów ze stadium III waha się w granicach 70% dla pacjentów z czerniakiem T1-4N1M0 (1 węzeł chłonny z przerzutami) oraz 39% dla pacjentów z czerniakiem T1-4N3M0 (≥4 węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty *in transit*/satelitoza z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych). Lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym) niż z makroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w badaniu mikroskopowym w powiększonym i klinicznie wyczuwalnym węźle chłonnym). Dodatkowo istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego.^{19,20}

5-letnie przeżycie w poszczególnych stopniach patologicznych wynosi 78%, 59%, 40%, odpowiednio dla pacjentów ze stadium IIIA, IIIB, IIIC.¹⁹

Stadium IV zaawansowania (przerzuty odległe)

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnym przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz poziom LDH. Pacjenci z przerzutami do skóry, tkanki podskórnej, innych węzłów chłonnych poza regionalnym splotem oraz normalnym poziomem LDH (M1a) mają stosunkowo lepsze rokowanie w porównaniu do pacjentów z przerzutami do innych lokalizacji. Roczne oraz 2-letnie przeżycie pacjentów ze stadium IV i normalnym poziomem LDH wynosiło odpowiednio 65% i 40%, natomiast dla pacjentów z podwyższonym LDH 32% i 18%. Pomimo różnic we wskaźnikach przeżycia dla poszczególnych kategorii w stadium IV, ogólne rokowanie dla wszystkich chorych w stadium IV jest złe (także dla kategorii M1a), a wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 15-20%.^{19,29}

3 INTERWENCJA

Opis dabrafenibu i trametynibu na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych Tafinlar[®] i Mekinist[®]

Tab. 10 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar

Nazwa międzynarodowa	Dabrafenib
Nazwa handlowa	Tafinlar
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE23 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Postać	Kapsułka twarda
Dawka	150 mg BID
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	50 mg 28 tabl., 5909991078584 120 tabl., 5909991078591 75 mg 28 tabl., 5909991078607 120 tabl., 5909991078645
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.08.2013
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600.

Tab. 1.1 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Mekinist

Nazwa międzynarodowa	Trametynib
Nazwa handlowa	Mekinist
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE25 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	2 mg/d
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	0,5 mg 7 tabl. 5909991141806 30 tabl. 5909991141813 1 mg 7 tabl. 5909991141820 30 tabl. 5909991141837 2 mg 7 tabl. 5909991141844 30 tabl. 5909991141851
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30.06.2014
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, alosterycznym 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.

3.1 Wskazania

Dabrafenib w monoterapii lub skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Istnieją ograniczone dane od pacjentów przyjmujących skojarzenie dabrafenibu z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego stosowania inhibitora BRAF.

Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF

3.2 Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu oraz trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu walidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.

Dawkowanie

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

Czas trwania leczenia

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

Pominięcia dawki

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. 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.

Modyfikacja dawki

Jeśli podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wystąpią objawy toksyczne związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, czasowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków to: gorączka, zapalenie błony naczyniowej oka, nowotwór złośliwy z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze i wydłużenie odstępu QT (związane głównie z dabrafenibem), zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO), odzielenie się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroba śródmiąższowa płuc (ILD)/zapalenie płuc (związanych głównie z trametynibem).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczysto-komórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cUSCC*) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka.

Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu poniżej 50 mg dwa razy na dobę oraz dawki trametynibu poniżej 1 mg raz na dobę, gdy leki stosowane są w skojarzeniu.

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie dawek dabrafenibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Dawkę trametynibu należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Kapsułki dabrafenibu należy łykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu. Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed, lub minimum 2 godziny po posiłku.

Trametynib należy przyjmować doustnie i popić pełną szklanką wody. Tabletek nie należy przegryzać ani rozgniatać. Trametynib należy przyjmować pomiędzy posiłkami, co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dabrafenibu lub trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w 2 badaniach III fazy, COMBI-D i COMBI-V, w których przeprowadzono analizę bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem odpowiednio u 209 i 350 pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem z mutacją BRAF V600, którym podawano dabrafenib (150 mg dwa razy na dobę) i leczenie skojarzone z trametynibem (2 mg raz na dobę). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) dla dabrafenibu i leczenia skojarzonego z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka, wysypka, bóle stawów, nadciśnienie, wymioty i kaszel.

W Tab. 12 przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych dabrafenibem i trametynibem w dwóch badaniach randomizowanych (COMBI-D i COM-

BI-V} uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych oraz częstości występowania.

Tab. 1.2 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych dabrafenibem trametynibem pochodzące z dwóch randomizowanych badań III fazy (COMBI-D, COMBI-V)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (1/10000 do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego, zapalenie części nosowej gardła	zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanoklica, wysypka kropkowa	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	rak płaskonabłonkowy skóry*, brodawczak*, brodawka łojotokowa, włókniaki starcze	nowy czerniak pierwotny	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	nie dokrwistość, małopłytkowość, leukopenia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość na leki	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia oka	-	nieostre widzenie, zaburzenia widzenia	chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu	-
Zaburzenia serca	-	zmniejszenie frakcji wyrzutowej	-	-
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, krwotok	spadek ciśnienia tętniczego	obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	duszności	zapalenie płuc	-
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty	suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej	zapalenie trzustki	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (1/10000 do <1/1000)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej	wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wzrost aktywności γ-glutamylotransferazy	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry, świąd, wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry	zaczerwienienie, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni, ból w kofcynie	skurcze mięśni, wzrost stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	niewydolność nerek, zapalenie nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka	zapalenie błony śluzowej, choroba grypopodobna, obrzęk twarzy	-	-

*cuSCC, choroba Bowena, rogowiak kolczystokomórkowy

*brodawczak, brodawczak skóry

‡krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

§ Profil bezpieczeństwa w badaniu COMBI-V jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu COMBI-D z wyjątkami: następujące działania niepożądane mają wyższą kategorię częstości w porównaniu z badaniem COMBI-D: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk spowodowany niedrożnością naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często). W badaniu COMBI-V obserwowano następujące działania niepożądane, które nie wystąpiły w badaniu COMBI-D: niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rozpad mięśni porecznie prążkowanych (niezbyt często).

3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

W wyniku wstępnego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne: COMBI-D, Flaherty 2012 i COMBI-V.

Odnalezione badania obejmują populację pacjentów w nieresekcyjnym stadium IIIc i stadium IV czerniaka, z potwierdzoną mutacją BRAF V600E lub V600K. W badaniach COMBI-D i Flaherty 2012 komparatorem dla omawianej terapii był dabrafenib, natomiast w badaniu COMBI-V - wem urafenib.

Badanie Flaherty 2012 składało się z 4 części: A, B, C i D, przy czym tylko część C była randomizowana.

Wstępnie zidentyfikowane badania przedstawiono w Tab. 13

Tab. 13 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
COMB-V ²⁰	wieloośrodkowe (193), międzynarodowe	704	mediana czasu obserwacji: 11 m-cy w grupie DT, 10 m-cy w grupie V	wcześniej nieleczeni pacjenci z nieselekcyjnym czerniakiem w stadium III C lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d (352)	wenurafenib 960 mg BID (352)	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą próby otwartej, faza 3
COMB-D ^{21,22,23}	wieloośrodkowe (113), międzynarodowe	423	mediana czasu obserwacji dla PFS (1-rzędowy punkt końcowy): 9 m-cy (0-16) mediana czasu obserwacji dla OS: 20 m-cy (0-30) w grupie DT, 16 m-cy (0-32) w grupie D	wcześniej nieleczeni pacjenci z nieselekcyjnym czerniakiem w stadium III C lub IV z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d (211)	dabrafenib 150 mg BID + placebo (212)	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, faza 3
Flaherty 2012 ^{24,25}	wieloośrodkowe (16)	247 (8 pacjentów w części A, 77 w części B, 162 w części C*)	mediana czasu obserwacji w części C: 14,1 m-ca	pacjenci z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E lub BRAF V600K	część C: dabrafenib 150 mg BID + trametynib 1 mg/d [15 0/1] (54) dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d [15 0/2] (54)	część C: dabrafenib 150 mg BID (54)	badanie kliniczne fazy 1/2 przeprowadzone metodą próby otwartej, część C badania randomizowana (faza 2)

DT - dabrafenib + trametynib,

D - dabrafenib,

V - wenurafenib

*część A - potwierdzenie braku interakcji pomiędzy badanymi lekami, część B - zbadanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, część C - badanie randomizowane

4 KOMPARATORY

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.³⁶ Technologią 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 Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 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).³⁷

Lekami rekomendowanymi w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 są wemurafenib, dabrafenib, trametynib oraz terapie skojarzone dabrafenibem i trametynibem lub wemurafenibem i kobimetynibem. Ponadto w terapii zaawansowanego czerniaka (bez konieczności występowania mutacji BRAF) zalecana jest immunoterapia (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab). Spośród leków cytotoksycznych najczęściej zalecanym i jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku jest dakarbazyna (rekomendacje kliniczne przedstawiono w rozdziale 2.7).

W opinii ekspertów klinicznych w polskiej praktyce klinicznej u chorych z zaawansowanym czerniakiem stosuje się wemurafenib, dakarbazynę, ipilimumab i interferon- α 2b.³⁸

W Polsce w leczeniu zaawansowanego czerniaka, w ramach trzech programów lekowych, refundowane są wemurafenib, dabrafenib i ipilimumab, natomiast w ramach chemioterapii finansowana jest także dakarbazyna i interferon- α 2b (rozdział 7).

Ipilimumab może być stosowany u chorych z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w III stadium (nieoperacyjnym) lub IV stadium zaawansowania, jednak nie jest on ukierunkowany na czerniaka z mutacją BRAF. Ipilimumab ma odmienny mechanizm działania niż trametynib i dabrafenib (immunomodulacja). Dodatkowo ipilimumab w Polsce zarejestrowany jest jedynie w II linii leczenia, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej terapii systemowej. W związku z wymienionymi argumentami, ipilimumab został odrzucony przez autorów analizy jako potencjalny komparator.

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego wemurafenibu są III stadium (nieoperacyjne) lub IV stadium zaawansowania czerniaka, z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Dakarbazyna przez wiele lat stanowiła standard postępowania klinicznego, jednakże wemurafenib stał się lekiem z wyboru u chorych na czerniaka z mutacją BRAF od momentu wprowadzenia go do refundacji.³⁹ W związku z powyższym odrzucono dakarbazynę i wybrano wemurafenib, jako komparator w analizie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Również dabrafenib stosowany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF, a w Polsce refundowany jest w ramach programu lekowego. Zo-

stał on uwzględniony jako komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, w celu wykazania przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią

Według wytycznych NCCN 2015 preferowanymi terapiami u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 jest terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem lub wemurafenibem i kobimetynibem lub monoterapia inhibitorami BRAF. Terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem nie jest refundowana w Polsce i dlatego nie została uwzględniona w analizie jako komparator. Monoterapia trametynibem rekomendowana jest jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują wemurafenibu lub dabrafenibu ze względu na działania niepożądane. W związku z powyższym oraz ze względu na brak refundacji w Polsce, monoterapia trametynibem nie została wybrano jako komparator dla terapii skojarzonej.

Interferon- α 2b wg polskich wytycznych klinicznych zalecany jest jedynie jako terapia uzupełniająca po leczeniu chirurgicznym (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem), a nie jako terapia systemowa zaawansowanego czerniaka, dlatego został odrzucony jako komparator w analizie.²⁰

4.1 Dabrafenib

Opis dabrafenibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tafinlar.³⁹

Tabela dotycząca podstawowej charakterystyki produktu leczniczego Tafinlar znajduje się w rozdziale 3

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600

4.1.1 Wskazania

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

4.1.2 Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około

12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy przyjmować o podobnej porze każdego dnia, aby zapewnić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza.

Czas trwania leczenia

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

Pominięcia dawki

W przypadku pominięcia dawki nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu przyjęcia następnego dawki pozostało mniej niż 6 godzin.

Modyfikacja dawki

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 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.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgryzać, kruszyć, ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

4.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.4 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa dabrafenibu jest oparty na danych pochodzących z pięciu badań klinicznych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 15\%$) po zastosowaniu dabrafenibu należy: hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, tęsknienie, wysypka i wymioty.

W Tab. 14 przedstawiono działania niepożądane produktu, wg klasyfikacji MedDRA dotyczącej układów i narządów oraz częstości i nasilenia zmian.

Tab. 14 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych dabrafenibem

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	---	---

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	brodawczak	rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy	nowy pierwotny czerniak	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	hipofosfatemia, hiperglikemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	-	-	-
Zaburzenia oka	-	-	zapalenie błony naczyniowej oka	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	zaparcia	zapalenie trzustki	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzja dłoniowo-podeszwowa	suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, bóle kości	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie	objawy grypopodobne	-	-
Badania diagnostyczne	-	zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	wydłużenie odstępu QT	-

4.2 Wemurafenib

Opis wemurafenib na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf.⁴⁰

Tab. 15 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf

Nazwa międzynarodowa	Wemurafenib
Nazwa handlowa	Zelboraf
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE15 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	240 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	56 tabl. powl., 5909990935581
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17.02.2012
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy serynowo - treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

4.2.1 Wskazania

Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.

4.2.2 Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (dobowa dawka 1920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek.

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów w toksyczności.

Dostosowanie dawki

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i/lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg BID. Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu.

Sposób podawania

Tabletki wemurafenibu należy połykać w całości i popijać wodą. Tabletek nie należy żuć ani rozkruszać.

4.2.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.4 Działania niepożądane

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, wysięk oraz świąd. Bardzo często obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry; najczęściej stosowanym leczeniem było miejscowe wycięcie zmiany.

Działania niepożądane produktu, które obserwowano u chorych na czerniaka, wymieniono w Tab. 16 według klasyfikacji MedDRA dotyczącej układów i narządów oraz częstości i nasilenia zmian.

Tab. 16 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy i zdarzenia pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych^h oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu[#]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (1/10000 do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie mieszków włośni	-	-
Nowotwory łagodnie, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	cuSCC, brodawka łojotokowa, brodawka skórna	rak podstawnokiornkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka ^h	non-cuSCC [†]	przewlekła białaczka mielomonocytoza [‡]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	neutropenia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku	porażenie VII nerwu czaszkowego, zawroty głowy	neuropatia obwodowa	-
Zaburzenia oka	-	zapalenie naczyńówki oka	niedrożność żyły siatkówki	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	zapalenie naczyń	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zaparcia	-	zapalenie trzustki [#]	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	uszkodzenie wątroby ^{*#}	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, łysienie, sucha skóra, oparzenia słoneczne	zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), rogowacenie mieszkowe	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi ^{*#}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni, ból kości, ból mięśniowo-kostny, ból pleców	zapalenie stawów	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (1/10000 do <1/1000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe	-	-	-
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT	zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	

†istnieje przynajmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym a zdarzeniem niepożądanym

*zdarzenie pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych

#zdarzenie zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu

‡progresja wcześniej stwierdzonej przewlekłej białaczki mielomonocytovej z mutacją NRAS

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁵⁷ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- odsetek odpowiedzi,
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem nie była oceniana przez AOTM w żadnym wskazaniu. Odnaleziono natomiast dokument z 3 lipca 2015 r., w którym technologia ta oceniana była przez kanadyjską agencję CADTH.⁴¹

Eksperti CADTH rekomendują refundację terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w pierwszej linii leczenia. Rekomendacja została wydana na podstawie analizy klinicznej, która wykazała przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, jako ści życia. Jednakże eksperci zwracają uwagę, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem nie może być uznana za kosztowo-efektywną przy założonych cenach podanych przez wnioskodawcę. Warunkiem refundacji jest obniżenie kosztów dabrafenibu i trametynibu.

Odnaleziono informację, iż omawiana technologia jest poddawana ocenie przez NICE, a wyniki spodziewane są w sierpniu 2016 r.⁴²

AOTM oceniała natomiast zasadność refundacji monoterapii dabrafenibem w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF. Wydano pozytywną opinię dotyczącą refundacji dabrafenibu w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”. Pozytywną rekomendację wydano także dla wemurafenibu, w I i II linii leczenia chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF, finansowanego w ramach programu lekowego „WEMURAFENIB” oraz dla ipilimumabu finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka”.

AOTM oceniała zastosowanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C43 z rozszerzeniami (leczenie czerniaka) i rekomendowała usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Również zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43 z rozszerzeniami)” jako świadczenia gwarantowanego nie uzyskało pozytywnej rekomendacji AOTM.

Stanowiska i rekomendacje AOTM dotyczące terapii stosowanych w leczeniu czerniaka przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
Stanowisko RP nr 219/2014 z dnia 7 lipca 2014	Tafinlar (dabrafenib) w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF	Zalecenie: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: leczenie chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF. Uzasadnienie: brak dostępu do pełnego uzasadnienia stanowiska
Rekomendacja nr 107/2014 Prezesa AOTM z dnia 7 lipca 2014	Objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”	Zalecenie: Prezes agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”. Uzasadnienie: zgodne ze stanowiskiem RP nr 219/2014, brak dostępu do pełnego uzasadnienia rekomendacji
Stanowisko RP nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012	Zasadność finansowania leku Zelboraf (vemurafenib) w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki (ICD-10 C43)	Zalecenie: RP uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaki” w treści dołączonej do wniosku, pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający. Uzasadnienie: Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią powoduje, że wyliczenia QALY mogą być obciążone dużym błędem. Dlatego warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
<p>Rekomendacja nr 121/2012 Prezesa AOTM z dnia 26 listopada 2012</p>	<p>Objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB</p>	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB. Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w I linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p> <p>Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu.</p> <p>Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.</p>

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
Stanowisko RP nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012	Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”	<p>Zalecenie: RP uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Uzasadnienie: Jest to pierwsza skuteczna terapia zaawansowanego czerniaka. Rada uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii o 2/3.</p>
Rekomendacja nr 16/2012 Prezesa AOTM z dnia 23 kwietnia 2012	Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”	<p>Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej i efektywności kosztowej przeprowadzonych dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania wskazują, że leczenie ipilimumabem jest terapią droższą, jednakże są dowody o jej wyższej efektywności klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia.</p> <p>Stosowanie ipilimumabu związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, jednak korzyści wynikające ze stosowania terapii zdają się przewyższać ryzyka występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrożające życiu.</p> <p>Do celowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
<p>Stanowisko RP nr 50/2012 i nr 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012</p>	<p>Zasadność finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni</p>	<p>Zalecenie: RP uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 5 322 zł/opakowanie 10 ml oraz 21 290 zł/opakowanie 40 ml.</p> <p>Uzasadnienie: Rada Przepłyści podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego.</p> <p>Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego uznaje ustalenie urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.</p> <p>Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.</p>

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
Rekomendacja nr 41/2012 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2012	Objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka”	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka”. Równocześnie Prezes Agencji przychylił się do sugestii ekspertów klinicznych i RP i podkreślił potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnym z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku do wartości wyliczonych przez Agencję lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przepyszłości, uważa za wskazane objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka” z uwagi na jego niezaprzeczalną wartość medyczną. Jednakże po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej.</p> <p>Prezes Agencji pragnie podkreślić, że wystąpienie podczas wnioskowanej terapii wymienionych w projekcie programu działań niepożądanych jest podstawą do trwałego przerwania leczenia ipilimumabem.</p> <p>Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów leczenia ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej, poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p>
Stanowisko RP nr 216/2013 z dnia 14 października 2013	Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C43 z rozszerzeniami	<p>Zalecenie: RP uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C43 z rozszerzeniami.</p> <p>Uzasadnienie: Fotemustyna jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozlanego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. We wnioskowanych wskazaniach (leczenie czerniaka) lek wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólną choroby i nie wpływa na przeżycie całkowite chorych, a dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia. W omawianym stanie chorobowym wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
Rekomendacja nr 138/2013 Prezesa AOTM z dnia 14 października 2013	Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu [ICD-10 C43 z rozszerzeniami]	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu [ICD-10: C43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują, że fotemustyna we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (leczenie czerniaka) wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólną choroby i nie wydłuża przetrwania całkowitego chorych bardziej niż dakarbazyna. Dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia.</p> <p>Polskie rekomendacje kliniczne oraz zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsiałym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę.</p> <p>Natomiast wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia we wnioskowanym stanie chorobowym najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę.</p>
Stanowisko RP nr 252/2014 z dnia 25 sierpnia 2014	Zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry [ICD-10 C43 z rozszerzeniami]” jako świadczenia gwarantowanego	<p>Zalecenie: RP uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry [ICD-10 C43 z rozszerzeniami]” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: W literaturze światowej brak jest przekonujących badań klinicznych, wskazujących na skuteczność stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry. Lek ten nie jest zarejestrowany w wymienionym wskazaniu w żadnym kraju. Należy także zauważyć, że w rekomendacjach klinicznych treosulfan nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu czerniaka złośliwego skóry. Jeden z dwóch ekspertów uważa, że nie ma wskazań do finansowania treosulfanu w omawianym wskazaniu, gdyż obecnie refundowane są inne skuteczne terapie.</p>
Rekomendacja nr 202/2014 Prezesa AOTM z dnia 25 sierpnia 2014	Zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry [ICD-10 C43 z rozszerzeniami]” jako świadczenia gwarantowanego	<p>Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry [ICD-10 C43 z rozszerzeniami]” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: zgodne ze stanowiskiem RP nr 252/2014</p>

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko
Stanowisko RP nr 22/2013 z dnia 25 marca 2013	Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna koficynowa w hipertermii” jako świadczenia gwarantowanego	<p>Zalecenie: RP uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki z dr owotnej „Chemioterapia perfuzyjna koficynowa w hipertermii” jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu pierwotnym lub w przypadkach wznowy miejscowej po leczeniu chirurgicznym czerniaka i mięsaka tkanek miękkich bez przerzutów odległych u chorych, u których nie można wykonać innego zabiegu niż amputacja koficynowy.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowana procedura jest stosowana w wielu krajach na świecie i rekomendowana przez ESMO. RP podziela opinię ekspertów, że w Polsce istnieje zapotrzebowanie na 2-4 ośrodki w celu zabezpieczenia potrzeb. W przypadku mięsaków tkanek miękkich świadczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem najmniejszych skutecznych dawek TNF, natomiast w przypadku czerniaków zastosowanie TNF należy ograniczyć do wybranych przypadków.</p>
Rekomendacja nr 36/2013 Prezesa AOTM z dnia 25 marca 2013	Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Chemioterapia perfuzyjna koficynowa w hipertermii” do realizacji w zakresie leczenia szpitalne	<p>Zalecenie: Prezes agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki z dr owotnej „Chemioterapia perfuzyjna koficynowa w hipertermii” do realizacji w zakresie leczenia szpitalne.</p> <p>Uzasadnienie: zgodne ze stanowiskiem RP nr 22/2013</p> <p>Chemioterapia perfuzyjna koficynowa w hipertermii jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia nieresekcyjnych guzów koficynowy, pozwala uniknąć amputacji, przy czym dodanie do cytostatyku TNF-α poprawia wyniki skuteczności zarówno w przypadku czerniaków, jak i mięsaków. Należy mieć jednak na uwadze, iż wnioski te wysuwane są w oparciu o dowody naukowe niskiej jakości.</p>

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

7.1 Programy lekowe

Leczenie czerniaka w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach trzech programów lekowych: „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)”, oraz „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”. Leki dostępne w ramach tych programów lekowych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.⁴³ przedstawiono w Tab. 18.

7.1.1 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego wemurafenibu są:

- rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego czerniaka skóry (stopień 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 \geq 18 lat

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wykluczenia, 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.

7.1.2 „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)”

Głównymi kryteriami włączenia do programu lekowego dabrafenibu 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 \geq 18 lat.

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 i pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym.

7.1.3 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (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 nie pozwalający 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),
- wiek \geq 18 lat.

Leczenie, w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści, może trwać 10 tygodni (4 podania ipilimumabu co 3 tygodnie). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby wg kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerwane. Ponadto wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych wymaga trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:

- jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu \geq 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia \geq 4 z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;
- aktywność AST lub ALT $>$ 8 GGN;
- stężenie bilirubiny całkowitej $>$ 5 GGN;
- dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia \geq 4;
- jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia \geq 2, które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia \leq 1 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.

7.2 Chemioterapia

Dodatkowo, zgodnie z wyżej wymienionym Obwieszczeniem, w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu czerniaka refundowane są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, IFN- α 2b, melfalan, mitomycyna, paklitaksel, tamoksifen, winblastyna, winkrystyna i winorelbina (Tab. 19).

Tab. 18. Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia czerniaka.⁴³

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	5129,94	5386,44	5386,44	bezpłatne
	Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591		21985,44	23084,71	23084,71	bezpłatne
	Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607		7694,9	8079,65	8079,65	bezpłatne
	Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645		32978,16	34627,07	34627,07	bezpłatne
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990872442	1124.0, Ipilimumab	18443,16	19365,32	19365,32	bezpłatne
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990872459		73773,72	77462,41	77462,41	bezpłatne
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	1108.0, Wemurafenib	8964	9412,2	9412,2	bezpłatne

Tab. 19 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu czerniaka.⁴³

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/fiołkę	1 fiol. a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		40,50	42,53	42,53	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16	bezpłatne

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		174,96	183,71	183,71	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		260,28	273,29	273,29	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015		21,60	22,68	22,68	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		46,44	48,76	48,76	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		140,40	147,42	147,42	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		187,92	197,32	197,32	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00	283,50	283,50	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990776726		15,66	16,44	16,44	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		43,20	45,36	45,36	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		108,00	113,40	113,40	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990851058		167,56	175,94	175,94	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		125,70	131,99	131,99	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		13,96	14,66	14,66	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		41,90	44,00	44,00	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		167,61	175,99	175,99	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	26,08	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	44,01	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	107,40	107,40	bezpłatne

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	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,60	22,68	22,68	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,80	39,69	39,69	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698		8,96	9,41	9,41	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,50	70,88	70,88	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481		9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504		42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535		75,60	79,38	79,38	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990838745		6,48	6,80	6,80	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752		20,52	21,55	21,55	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990894772		64,80	68,04	68,04	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, drążetki, 50 mg	50 drąż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	Endoxan, pr. oszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	57,71	57,71	bezpłatne
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiola 100 mg	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	158,76	bezpłatne
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiola 200 mg	5909990467020		310,07	325,57	317,52	bezpłatne
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500		151,20	158,76	158,76	bezpłatne
	Detimedac 1000 mg, pr. oszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807		151,20	158,76	158,76	bezpłatne
	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	bezpłatne
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708		75,60	79,38	79,38	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990471027		36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+rozp. 5 ml)	5909990235612		10,93	11,48	8,16	bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,56	38,56	bezpłatne
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,16	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 25 ml	5909990429028		43,20	45,36	40,82	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 50 ml	5909990614837		86,40	90,72	81,64	bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 100 ml	5909990614844		172,80	181,44	163,28	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2	1 fiola 5 ml	5909990859405		16,09	16,89	8,16	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	mg/ml							
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990859443		30,24	31,75	16,33	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990859474		38,88	40,82	40,82	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 75 ml	5909990859481		103,68	108,86	108,86	bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990859535		138,24	145,15	145,15	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990851386		7,34	7,71	7,71	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990851393		32,40	34,02	34,02	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990851409		135,00	141,75	141,75	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909991030599		17,28	18,14	16,33	bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola po 50 ml	5909991141882		66,96	70,31	70,31	bezpłatne
Etoposydum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposydum	12,96	13,61	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 5 ml	5909990776115		21,60	22,68	17,01	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 10 ml	5909990776214		43,20	45,36	34,02	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiola 20 ml	5909990776313		86,40	90,72	68,04	bezpłatne
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporząd-	1 fiola 5 ml	5909991070083		16,20	17,01	17,01	bezpłatne

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	dziania roztworu do infuzji, 20 mg/ml							
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909991198121		14,04	14,74	14,74	bezpłatne
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 12,5 ml	5909991198138		35,10	36,86	36,86	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan, pr. oszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, pr. oszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,50	228,50	bezpłatne
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln.j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln.j.m./ml	1 doza 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,05	306,65	306,65	bezpłatne
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,10	65,21	63,28	bezpłatne
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,53	126,56	126,56	bezpłatne
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiola 16,7 ml	5909990874361		52,92	55,57	55,57	bezpłatne
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990874385		75,60	79,38	79,38	bezpłatne
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiola 50 ml	5909990874408		151,20	158,76	158,76	bezpłatne
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990874446		313,20	328,86	328,86	bezpłatne
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiola 5 ml	5909990018383		43,20	45,36	45,36	bezpłatne
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiola 16,7 ml	5909990018390		143,64	150,82	150,82	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	dziania roztworu do infuzji, 100 mg							
	Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406		216,00	226,80	226,80	bezpłatne
	Paditaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420		432,00	453,60	453,60	bezpłatne
	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		27,00	28,35	28,35	bezpłatne
	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		52,92	55,57	55,57	bezpłatne
	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		151,20	158,76	158,76	bezpłatne
	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086		88,56	92,99	92,99	bezpłatne
	Paditaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093		303,48	318,65	318,65	bezpłatne
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878		294,84	309,58	309,58	bezpłatne
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010		40,74	42,78	42,78	bezpłatne
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027		99,79	104,78	104,78	bezpłatne
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034		843,48	885,65	885,65	bezpłatne
Tamocifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamocifenum	17,28	18,14	10,50	bezpłatne
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990775316		10,00	10,50	10,50	bezpłatne
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiols subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiols subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań,	1 fiol.a 1 ml	5909990669493		25,92	27,22	27,22	bezpłatne

*Terapia skojarzona dabrafenibem i trametinibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego
lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
	1 mg/ml							
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990669523		125,28	131,54	131,54	bezpłatne
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiola 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	648,00	680,40	612,36	bezpłatne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiola 5 ml	5909990173624		2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	274,97	274,97	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiola 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,20	782,46	612,36	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiola 5 ml	5909990573349		1490,40	1564,92	1564,92	bezpłatne
	Neocitac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990668045		54,00	56,70	56,70	bezpłatne
	Neocitac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990668052		270,00	283,50	283,50	bezpłatne

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

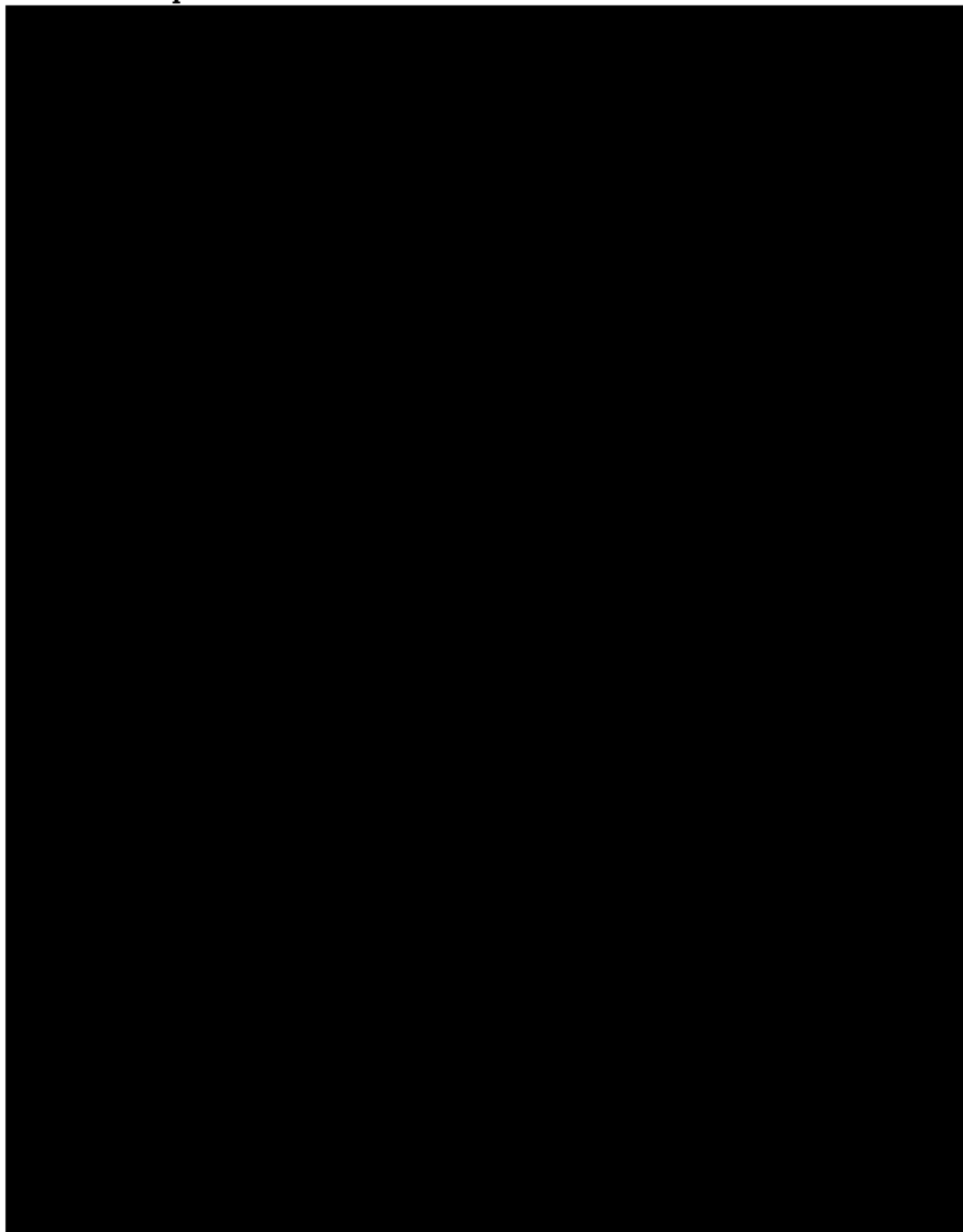
Tab. 20 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

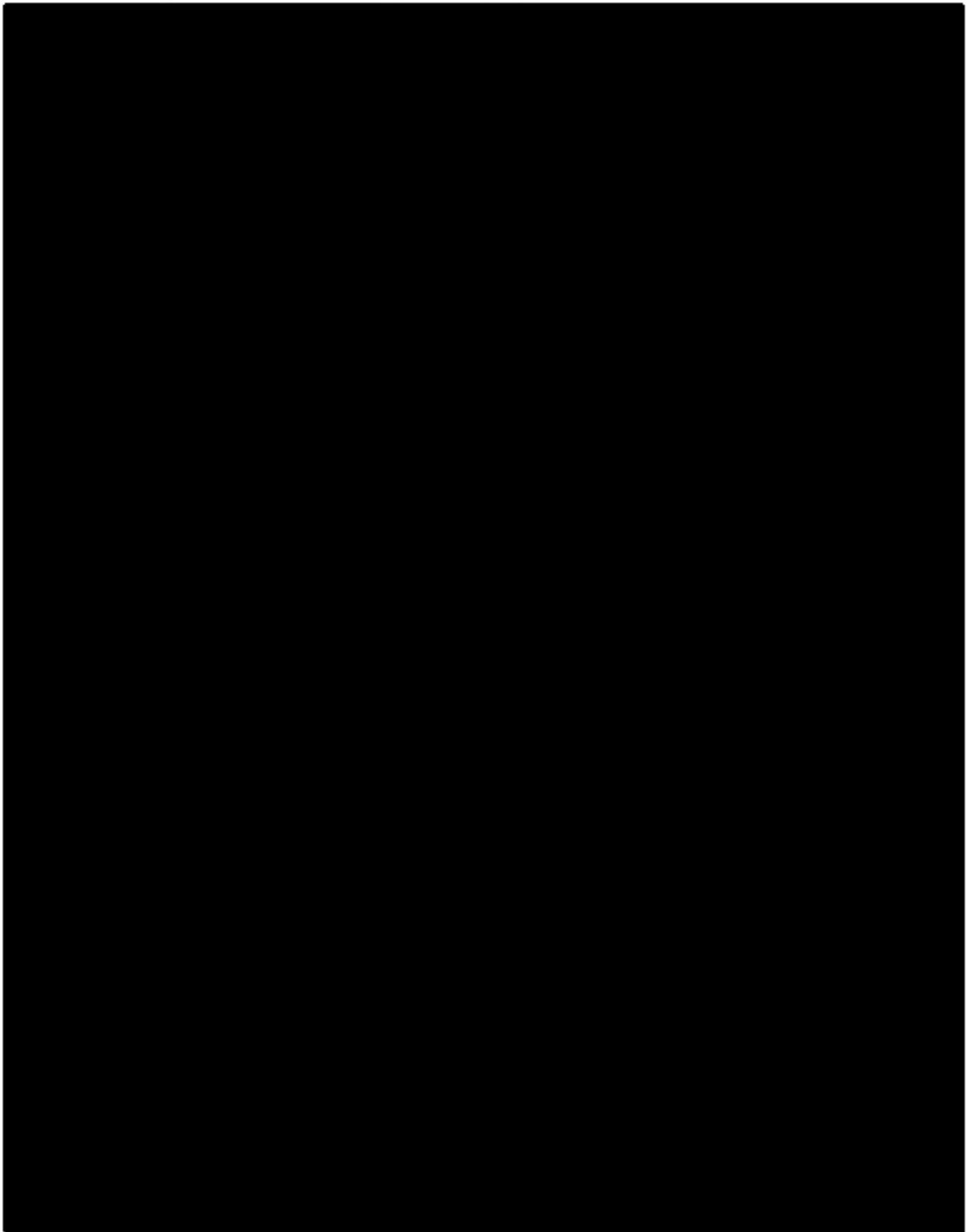
Tab. 20 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

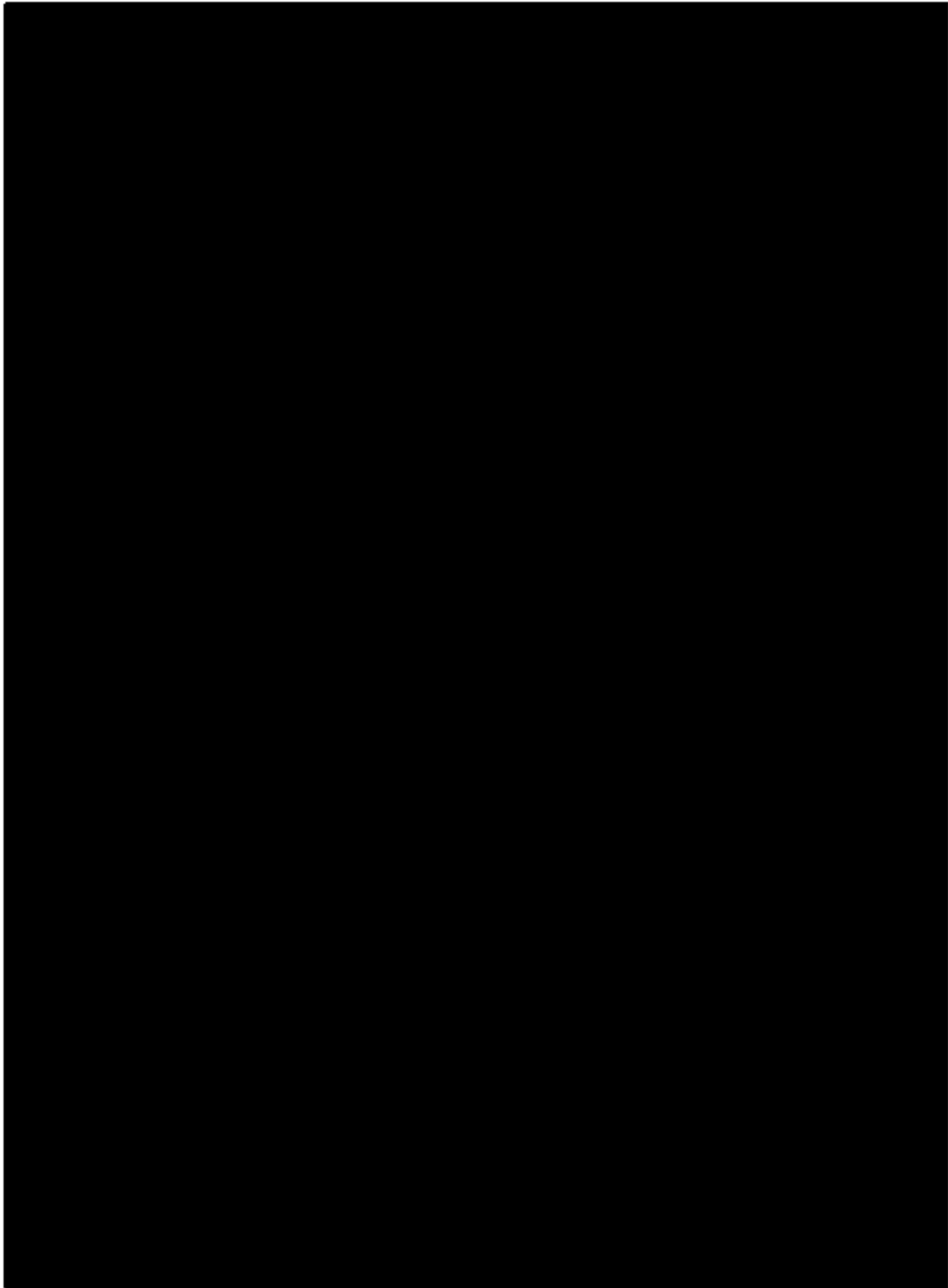
Populacja	Pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600
Interwencja	dabrafenib + trametynib
Komparatory	dabrafenib vemurafenib
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - odsetek odpowiedzi, - jakość życia, - inne odnalezione w badaniach klinicznych <p>Inne odnalezione w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>

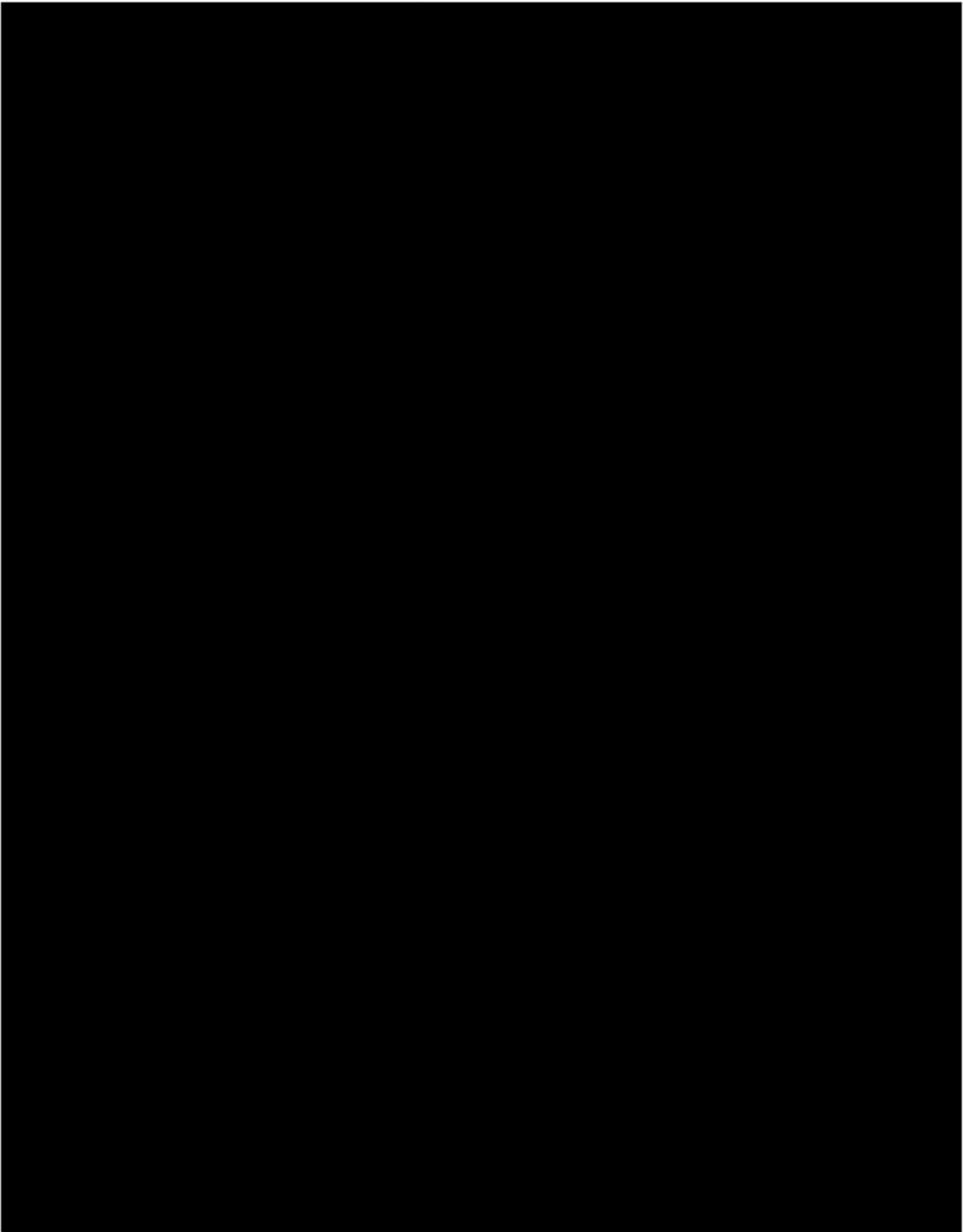
9 ANEKS

9.1 Pismo przewodnie









9.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według 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 30 listopada 2015 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.7, 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	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z dabrafenibem i wemurafenibem
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.	Nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab 1 Roczne oraz 5-letnie względne przeżycie w Polsce i Europie w latach 1995-2007 na podstawie danych z rejestru EUROCARE-4 i EUROCARE-5.....	12
Tab 2 5-letnie przeżycie w stadium III i IV czerniaka na podstawie danych z bazy AJCC Melanoma Staging.....	13
Tab 3 Kategorie systemu TNM oceny zaawansowania czerniaka wg AJCC 2009.....	15
Tab 4 Kliniczno-patologiczna klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka według systemu TNM AJCC 2009.....	16
Tab 5 Obraz kliniczny czerniaków wczesnych - system ABCD(E) i miejscowo zaawansowanych - system Glasgow.....	17
Tab 6 Skala grubości czerniaka wg Breslowa.....	19
Tab 7 Skala Clarka oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka.....	19
Tab 8 Przegląd interwencji rekomendowanych w aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących czerniaka.....	23
Tab 9 5-letnie i 10-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium I i II w zależności od liczby mitoz/mm ²	37
Tab 10 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Tafenlar.....	38
Tab 11 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Mekinist.....	39
Tab 12 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych dabrafenibem trametynibem pochodzące z dwóch randomizowanych badań III fazy (COMBI-D, COMBI-V).....	43
Tab 13 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.....	46
Tab 14 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych dabrafenibem.....	49
Tab 15 Podstawowa charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf.....	51
Tab 16 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy i zdarzenia pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych* oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu#.....	53
Tab 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.....	57
Tab 18. Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia czerniaka....	66
Tab 19 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu czerniaka.....	66

Tab. 20 Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 74

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w zależności od wieku i płci w latach 1980-2006, prognoza do 2025 roku.....	9
Ryc. 2 Współczynnik umieralności w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2013 roku wg WHO.	10
Ryc. 3 Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w zależności od wieku i płci w latach 1980-2006, prognoza do 2025 roku.....	11
Ryc. 4 Standaryzowany współczynnik umieralności na świecie w 2013 roku wg WHO. 12	
Ryc. 5 Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (PUO/PTOK 2015).....	29

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Michalska-Jakubus M., Jakubus T., Krasowska D., Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie, *Medycyna Rodzinna*, 2006, 2, 45-53; <http://www.czytelniamedyczna.pl/444/czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html> [dostęp 04.05.2015]
- ² Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Warszawa 2014
- ³ Ruka W., Krzakowski M., Placek W. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 7: 20–28
- ⁴ Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Warszawa 2009
- ⁵ <http://www-den.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>
- ⁶ Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W., Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźnik 5-letnich przeżyć wg województw, Warszawa 2010
- ⁷ Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W., Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002, Warszawa 2009
- ⁸ Sant M., Allemani C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R.; EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):931-91
- ⁹ De Angelis R., Sant M., Coleman MP., Francisci S., Bailly P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanas E., Bielska-Lasota M., Engelman G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R.; EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34
- ¹⁰ Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gatta G., Micheli A., Mangone L., Kunjler J.; EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8(9):784-96.
- ¹¹ Styperek A., Kimball AB. Malignant melanoma: The implications of cost for stakeholder innovation. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2012 4(2): 66-76.
- ¹² I. Ługowska, M. Szkultecka-Dębek, A. Sozańska-Solak, M. Ziobro, P.J. Wysocki, E. Barszcz, M. Jakubczyk, M. Niewada, P. Rutkowski, "Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment-related costs", *Journal of Health Policy and Outcomes Research*, 2012, 2, 41-47
- ¹³ Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Sep;29(3):142-7
- ¹⁴ American Cancer Society. <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-survival-rates> [dostęp 27.04.2015]
- ¹⁵ Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? *Current Oncology Reports* 2011, 13: 479-487.
- ¹⁶ Kosela H., Świtaj T., Rutkowski P., Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, 7 (5), 246-253;
- ¹⁷ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2013
- ¹⁸ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggemann AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27: 6199-206.

- ¹⁹ Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009 Jul;16(3):248-55
- ²⁰ Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttnejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 216–231.
- ²¹ Rutkowski P, Wysocki P J, Nowicki Z i wsp. Czerniak skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012; 8, 6: 219-233
- ²² Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., et al. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 2015, 26 (suppl. 5), 126-132
- ²³ <http://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853> [dostęp 10.08.2015]
- ²⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf [dostęp 27.11.2015]
- ²⁵ <http://www.cancer.gov/canceromics/ndo/treatment/melanoma/HealthProfessional/page1> [dostęp 28.04.2015]
- ²⁶ Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Garten MK, Gärtner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberger P, Hübner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kölbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Löser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Möhrle M, Nashan D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkötter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark D, Weichen-thal M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf A, Wick W, Garbe C, Schadendorf D; German Society of Dermatology. S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" -- short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Jun;11(6):563-602.
- ²⁷ Balch C M, Gershenwald J E, Soong S-J, Thompson J F. Update on melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J. Surg. Oncol*. 2011;104:379–385
- ²⁸ <http://www.cancer.org/cancer/skin-cancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-survival-rates> [dostęp 28.04.2015]
- ²⁹ ChPL trametinib:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169652.pdf [dostęp 30.11.2015]
- ³⁰ Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39
- ³¹ Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1877-1888.
- ³² Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015.
- ³³ Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European journal of cancer* 2015;51:833-840.
- ³⁴ Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703.
- ³⁵ Flaherty K, Daud A, Weber JS et al. Updated overall survival (OS) for BR113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). *Journal of clinical oncology* 2014;32.
- ³⁶ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA 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, wyrzobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bin.mz.gov.pl/index?nr=m12091&ms=&ml=nl&mi=209&mx=0&mt=&mv=573&ma=19625>

³⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³⁸ AWA Tafinlar (dabrafenib):

http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2014/1.05/AWA/AOTM-BP-4351-1-2014_AWA_Tafinlar.pdf [dostęp 04.05.2015]

³⁹ ChPL dabrafenib:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf [dostęp 30.11.2015]

⁴⁰ ChPL vemurafenib:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf [dostęp 29.04.2015]

⁴¹ https://www.cadth.ca/sites/default/files/mcodr/mcodr_tafinlar_mekinist_metn_melanoma_in_rec.pdf

⁴² <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag365> [dostęp 11.08.2015]

⁴³ Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

⁴⁴ [REDAKCYJNE] Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna. Warszawa 2015.