



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Zelboraf (wemurafenib) 240 mg;  
56 tabl., tabletki powlekane kod  
EAN 5909990935581,  
w ramach programu lekowego:  
leczenie chorych na czerniaki  
(ICD-10 C 43),  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-17/2012

Data ukończenia: 15 listopada 2012



## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEK</b>	analiza efektywności klinicznej
<b>Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
<b>AJCC</b>	Amerykański Wspólny Komitet Raka (ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	– analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BIC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
<b>BRAF</b>	(ang. <i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	(ang. – <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>DTIC</b>	dakarbazyna
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>ITT</b>	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>PIP</b>	ipilimumab
<b>KM (K-M)</b>	Kapłana-Meiera
<b>KMNK</b>	klasyczna metoda najmniejszych kwadratów
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDH</b>	- Dyhydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i> )
<b>MD</b>	(ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Ang. <i>number-needed-to-harm</i>
<b>NNT</b>	(ang. – <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	– 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SD** odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

**SE** błąd standardowy oszacowania (ang. *standard error*)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** Ustawa 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, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WEM** wemurafenib

**WTP** skłonność do zapłaty (ang. *willingness-to-pay*)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	54
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	66
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>67</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	75
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>77</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	78
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>78</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>79</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>90</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami

MZ-PLA-460-12499-350/LP/12 z dnia  
17.08.2012 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Zelboraf (wemurafenib) 240 mg 56 tabl., tabletki powlekane, kod EAN 5909990935581

Wnioskowane wskazanie: czerniak złośliwy skóry

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■■■■■ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Roche Polska Sp. z o.o.  
Ul. Domaniewska 39B,  
02-672 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Technologią alternatywną wskazaną przez podmiot odpowiedzialny są produkty lecznicze zawierające dakarbazynę.

1. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

[Redacted]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf® (**wemurafenib**), tabl. powł., 240 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990935581, w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB został przekazany do AOTM pismem z dnia 17 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-350/LP/12 (data wpłynięcia do AOTM 20 sierpnia 2012 r.). Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

Pismem z dnia 14.09.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-17(11)/AM/2012, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 17 września 2012 r. znak: MZ-PLR-460-15945-3/KWA/12 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Roche Polska Sp. z o.o. (strona reprezentowana przez Panią Agnieszkę Kossowską) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 3 października 2012 r. MZ pismem MZ-PLR-460-15945-4/KWA/12 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę (nowe analizy: problemu decyzyjnego, efektywności klinicznej, ekonomiczną, wpływu na budżet, racjonalizacyjną):

- ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ 2012
- ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 Analiza efektywności klinicznej. ██████████ 2012
- ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności. ██████████ 2012
- ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności. ██████████ 2012
- ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza racjonalizacyjna. ██████████ 2012.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną wemurafenib nie stanowiły jeszcze przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną dakarbazyna nie stanowiły jeszcze przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

Rada Przejrzystości wydała dwa stanowiska dotyczące finansowania ipilimumabu (Yervoy®) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (patrz poniższa tabela).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 16/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 kwietnia 2012 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RP uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> 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><b>Uzasadnienie:</b> Jest to pierwsza skuteczna terapia zaawansowanego czerniaka. Rada uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego. Rada uważa za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii o 2/3.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, 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><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska 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>Wyniki analiz 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>Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2012, nr 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> 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 PKB per capita, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 5 322 zł/opakowanie i 21 290 zł/opakowanie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> RP podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. 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><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do sugestii ekspertów klinicznych i RP i podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej (...), poprzez obniżenie ceny leku (...) lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (...).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za wskazane objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka” z uwagi na jego niezaprzeczalną wartość medyczną: znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,1 miesiąca wobec mediany 6,4 miesiąca), znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi ogółem (10,9% wobec 3,5%-), znamienne zwiększenie wskaźnika kontroli choroby (28,5% wobec 11,0%). Jednakże równocześnie po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej.</p>

Ministerstwo Zdrowia zleciło AOTM ocenę innych substancji czynnych stosowanych we wskazaniu: czerniak:

1. Mustophoran® (fotemustyna) – zlecenie z dnia 3.03.2011 r. znak: MZ-PL-460-8365-393/GB/11. Pismem z dnia 6.09.2011 r. znak: MZ-PLA-460-12508-2/GB/11 MZ **wycofało zlecenie**: „w związku z bardzo znaczną ilością tematów nad którymi pracuje obecnie Agencja Oceny Technologii Medycznych oraz niewielkimi kwotami przeznaczonymi na finansowanie produktu leczniczego Mustophoran w ramach programu chemioterapii niestandardowej wycofuję zlecenie dotyczące tego leku.”
2. Interferon alfa 2b - zlecenie z dnia 12.01.2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-176/GB/10; doprecyzowanie zlecenia pismem z dnia 24 sierpnia 2010 r. MZ-PL-460-8365-312/GB/10. Prace nad tematem tymczasowo wstrzymano ze względu na inne priorytetowe zlecenia MZ

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych.

Zdefiniowano wiele wydarzeń na poziomie molekularnym towarzyszących transformacji prawidłowych melanocytów do komórek tworzących znamiona łagodne lub do komórek czerniaka. Czerniak jest nowotworem bardzo 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 albo całości chromosomów. Te aberracje genomu prowadzą do zmutowanych profili karyotypowych, różnych w poszczególnych podtypach czerniaka.

Ostatnio lepiej poznano genetyczną różnorodność pomiędzy tymi podtypami oraz zidentyfikowano pewne nawracające w nich mutacje molekularne. Są to między innymi mutacje w onkogenach NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstsze mutacje w BRAF wykrywane w około 60–80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF.

W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E następuje w egzonie 15. — jest to mutacja prowadząca do substytucji waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600. Jest to mutacja prowadząca do 10,7-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz. Jedną z hipotez tłumaczących mechanizm niekontrolowanego pobudzenia jest zwiększona ekspozycja segmentu aktywacji na interakcje, gdy hydrofobowy aminokwas walina w pozycji 600 zostaje zastąpiony przez aminokwas hydrofilny.

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji BRAF a grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow<sup>1</sup>. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje **pierwotna i wtórna oporność** na leczenie inhibitorami. Wykazano, że oporność na leczenie nie wynika z wtórnych mutacji BRAF, ale z ominięcia

<sup>1</sup> Stopień i głębokość naciekania: I ≤0,75 mm; II 0,76-1,5 mm; III 1,51-3,99 mm; IV ≥4,0 mm

zablokowanego ogniwa szlaku. Zgodnie z doniesieniami jedną z opcji pozwalających na ominięcie mechanizmów oporności może być łączenie np. inhibitorów BRAF z inhibitorami MEK.

## Epidemiologia

W Polsce czerniaki występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi ok. 6/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni ok. 1100, kobiety ok. 1300), wykazują jednak dużą dynamikę wzrostu liczby zachorowań (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982-2002). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi 51 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 3,3/100 000u mężczyzn i 2,6/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach ok. 600 i 550 zgonom.

## Etiologia i patogeneza

Zwiększone ryzyko zachorowania zależy od intensywnego działania ultrafioletowego promieniowania naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), oparzeń słonecznych w dzieciństwie lub młodym wieku, stałego drażnienia mechanicznego lub chemicznego, niskiej zawartości barwnika w skórze oraz predyspozycji genetycznych (np. rodzinny zespół znamion atypowych – FAMS).

## Klasyfikacja

Podejrzane w kierunku czerniaka mogą być zmiany skóry powstałe de novo lub na podłożu znamienia barwnikowego. Kliniczne objawy grupowane są w systemy klasyfikacyjne: system ABCD(E) lub 7 punktową skalę Glasgow.

Tabela 2. Systemy klasyfikacyjne czerniaka: ABCD(E) i skala Glasgow

System ABCD(E)	Skala Glasgow
<p>A (asymmetry) – asymetria (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje nieregularny obraz, złożony z wyniosłości określanych jako wyspy)</p> <p>B (borders) – brzegi nierówne i postrzępione</p> <p>C (color) – kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz często, z jego punktowymi depozytami</p> <p>D (diameter) – średnica &gt; 5 mm lub (Dynamics) dynamika zmian morfologicznych w guzie</p> <p>E (elevation) – uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego 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, krwawienia ze zmiany lub widoczny strup</p> <p>6 – zaburzenie czucia (np. świąd, przeczulica)</p> <p>7 – średnica &gt; 7 mm</p>

W poniższych tabelach 3 i 4 przedstawiono system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM.

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 r. – kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
pTis (in situ)		
T1	≤1,0	a) bez owrzodzenia + indeks mitotyczny < 1/mm <sup>2</sup> b) z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,00	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T3	2,01-4,0	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T4	>4,0	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a) mikroprzerzut* b) makroprzerzut**
N2	2-3	a) mikroprzerzut*

		b) makroprzerzut** c) przerzuty in-transit/satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych***
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in-transit/zmiany satelitarne, z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umieszczenie przerzutów	Aktywność LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	Prawidłowa
M1b	Płuca	Prawidłowa
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne każde umiejscowienie	Prawidłowa Podwyższona

\*mikroprzerzut w węzle chłonny – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego;

\*\*makroprzerzut w węzle chłonny – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii;

\*\*\*satelitoza – naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; in-transit – przerzuty w skorze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonnki.

Tabela 4. Kategorie stopni zaawansowania

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

\*stopniowanie kliniczne obejmuje m krostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów dlatego z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych;

\*\*stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego splotu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego splotu)

## Obraz kliniczny

Czerniak skóry występuje w postaci guza o różnym zabarwieniu (od ciemnowiśniowego do czarnego lub jako postać pozbawiona barwnika), o nieregularnym kształcie z nierównymi brzegami, często z nierównomiernym rozkładem barwnika i niejednorodną grubością, a w zaawansowanym stadium z owrzodzeniem.

Czerniak skóry tworzy przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Przerzuty występują w grupie regionalnych węzłów chłonnych, pozaregionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych (wątroba, płuca, mózg, kości).

Na podstawie cech klinicznych i patologicznych wyróżnia się następujące postaci czerniaka:

- 1) w obrębie skóry:
  - powierzchownie naciekający (SSM - *superficial spreading melanoma*)
  - czerniak guzowaty (NM - *nodular melanoma*)
  - czerniak w plamie soczewicowatej (LMM - *lentigo malignant melanoma*)
  - czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwy (ALM - *acral lentiginous melanoma*)
  - czerniak pod paznokciowy (*melanoma subungulae*)
- 2) poza skórą
  - czerniak błon śluzowych (*melanoma mucosae*)
  - czerniak gałki ocznej (*melanoma oculi*)

## Diagnostyka

Podstawą rozpoznania czerniaka jest histologiczne badanie całej zmiany barwnikowej wyciętej chirurgicznie. Biopsja wycinająca całą zmianę barwnikową jest rozstrzygającą metodą w postępowaniu diagnostycznym oraz jedyną opcją zalecaną przez patologów i onkologów zajmujących się czerniakami. Poza biopsją wycinającą inne postępowanie nie zapewnia prawidłowego rozpoznania.

Badania dodatkowe: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej), konwencjonalna rentgenografia klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych.

Wykonanie tomografii komputerowej (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III. W przypadku podejrzenia przerzutów w pachwinowych oraz biodrowych lub zastronowych węzłach chłonnych jest wskazane wykonanie badania KT miednicy. Badania obrazowe w celu wykluczenia/potwierdzenia przerzutów w mózgu wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmianę pierwotną.

W przypadku potwierdzenia obecności przerzutu w wartowniczych węzłach chłonnych wykonuje się limfadenektomię.

Leczenie chorych z przerzutami obecnie ma bardzo ograniczoną wartość. W stadium uogólnienia stosuje się:

- chirurgię przy zmianach wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych
- radioterapię przy zmianach w ośrodkowym układzie nerwowym, tkankach miękkich i kościach
- chemioterapię w przypadku wystąpienia dolegliwości i/lub objawów. W tym stadium stosuje się dakarbazynę (DTIC) w monoterapii lub z cisplatyną/alkaloidami barwinka (np. winblastyna)/pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna), temozolomid (podobne wyniki w badaniach klinicznych jak dla DTIC), paklitaksel w monoterapii lub z karboplatiną, interleukinę-2 w monoterapii lub w połączeniu z interferonem  $\alpha$ -2b.
- inne: przeciwciała monoklonalne - ipilimumab, inhibitory BRAF.

## Przebieg naturalny i rokowanie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry **bez przerzutów** są grubość (wg Breslowa) i obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. Obecnie stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby mitoz w przypadku „cienkich” czerniaków o grubości do 1 mm.

**Obecność przerzutów** w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. W przypadku występowania przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu – lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami. Dodatkowo, istotnym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na

rokowanie u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych jest naciekanie poza torebkę węzła chłonnego przez komórki czerniaka.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z **pozaregionalnymi przerzutami** są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Źródło: Nej 2007, Rutkowski 2011, Koseła 2011

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Zelboraf, tabletki powlekane, 240 mg, 56 tabl. EAN13: 5909990935581
<b>Substancja czynna</b>	wemurafenib
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie 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. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Źródło: ChPL\_Zelboraf, dokumentacja wniosku

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	17.02.2012 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach, wieczorem. Każdą dawkę poranną/wieczorną produktu należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, tzn. w trakcie posiłku lub bez niego. 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 dwa razy na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC</i> ), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Wnioskowane wskazanie jest jedynym zarejestrowanym wskazaniem wemurafenibu.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human\\_med\\_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

FDA (U. S. Food and Drug Administration) 17 sierpnia 2011 r. zatwierdziła stosowanie wemurafenibu (Zelboraf) w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, ze stwierdzoną mutacją BRAF V600. FDA nie rekomenduje zastosowania WEM w populacji pacjentów o genotypie wild-type.

Źródło:

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Dzienny koszt terapii lekiem	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem)	Program terapeutyczny
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	WEMURAFENIB
Cel programu	Brak wyszczególnionego celu.
Kryteria kwalifikacji do programu	<p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG <math>\leq 500</math> ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>;</li><li>- liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>;</li><li>- liczba płytek <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math>;</li><li>- stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych);</li><li>- stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5</math> x GGN (górną granicą normy);</li><li>- aktywność AST/ALT <math>\leq 2,5</math> x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5</math> x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby;</li><li>- stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl);</li></ul> <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>10) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie</p> <p>11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie, wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry.</p> <p>12) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>



<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>1) progresja choroby; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 4) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta; 8) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>1. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (cztery tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach wieczorem. 2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 112 tabletek. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP1A2 lub CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki. Postępowanie w przypadku objawowych reakcji niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, czasowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia. Nie zaleca się zmieniać dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania są określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<p><b>Badania przed włączeniem leczenia</b></p>	<p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) 10) elektrokardiogram (EKG) 11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 12) badanie tomografii komputerowej głowy; 13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy 15) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 16) ocena przedmiotowa całej skóry, 17) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych, 18) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku)</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna); 4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni. 5) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni 6) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co 2 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 56 dni - ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 6-10 tygodni).</p>

<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: postać zaawansowana lub z przerzutami czerniaka

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2013*	<p><u>Stadium zaawansowane, nieresekcyjne</u> Preferowaną opcją jest leczenie w ramach badań klinicznych. Jeśli pacjent ma ograniczoną ilość przerzutów in-transit, szczególnie skórnych które nie nadają się do operacji, można zastosować miejscowe wstrzyknięcia szczepionki <b>BCG</b> lub <b>interferonu alfa</b> oraz miejscowo <b>imikwimod</b> (2B). <b>Ablacja laserowa</b> lub <b>radioterapia</b> mogą być zastosowane w określonych grupach pacjentów (2B). U pacjentów z licznymi, regionalnymi przerzutami in-transit, możliwą opcją jest <b>regionalna chemioterapia</b> za pomocą hipertermicznej perfuzji lub infuzji. Kolejną alternatywą jest <b>terapia systemowa</b> (patrz Stadium z przerzutami), szczególnie w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego/regionalnego.</p> <p><u>Stadium z przerzutami</u> Leczenie stadium z przerzutami jest zależne od tego czy czerniak jest operacyjny czy nieoperacyjny. <b>Leczenie operacyjne</b>, jeśli możliwe, jest rekomendowane w przypadku choroby nierozległej. Alternatywnie nierozległa choroba może być leczona <b>terapią systemową</b>, najlepiej w ramach <b>badań klinicznych</b>, lub <b>paliatywnie</b>. Preferowanymi opcjami leczenia systemowego są: <b>ipilimumab</b> (1), <b>wemurafenib</b> u pacjentów z mutacją BRAF (1), leczenie w ramach badań klinicznych oraz <b>interleukina-2 w wysokich dawkach</b>. Do pozostałych opcji należą: <b>dakarbazynę</b>, <b>temozolomid</b>, <b>imatinib</b> w przypadku mutacji c-KIT, <b>chemioterapia/biochemioterapia na bazie dakarbazyny lub temozolomidu</b> w połączeniu z cisplatyną i winblastyną (z lub bez IL-2) lub interferonem alfa (2B), <b>paklitaksel</b> lub <b>paklitaksel/karboplatyna</b> (2B).</p>
USA	NCI 2012	<p><u>Stadium zaawansowane, nieoperacyjne</u> 1. <b>Ipilimumab</b> u wszystkich pacjentów 2. <b>Wemurafenib</b> u pacjentów z mutacją BRAF V600</p> <p><u>Stadium z przerzutami</u> 1. Immunoterapia (<b>Ipilimumab</b>, <b>Interleukina-2</b>) 2. <b>Wemurafenib</b> (u pacjentów z mutacją BRAF), 3. Chemioterapia (<b>Dakarbazyna</b>, <b>Temozolomid</b>), 4. <b>Leczenie paliatywne</b></p>
Europa	EDF, EADO, EORTC 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z mutacją BRAF, powinni mieć zaoferowaną terapię inhibitorami BRAF (np. <b>wemurafenib</b>, <b>dabrafenib</b>) lub <b>lekami eksperymentalnymi</b> (blokującymi kinazę MAP i ścieżki PI3K) najlepiej w ramach <b>badań klinicznych</b></li> <li>• Pacjenci z progresją po I linii leczenia i szacowanym przeżyciem min. 6 miesięcy, powinni być leczeni <b>ipilimumabem</b> lub innymi <b>immunoterapiami</b> w ramach badań klinicznych</li> <li>• U pacjentów bez mutacji BRAF lub po progresji po leczeniu inhibitorami BRAF lub immunoterapią powinno się rozważyć <b>chemioterapię</b> (np. <b>dakarbazyna</b>, terapie kombinowane, <b>polichemioterapiaC</b>)</li> <li>• Inhibitory Ckit (<b>imatynib</b>) mogą mieć zastosowanie u niewielkiego odsetka pacjentów z mutacją ckit</li> </ul>
Kanada	AHS 2012	<p><u>Pierwsza linia (mutacja BRAF):</u> 1. Leczenie w ramach <b>badań klinicznych</b>; 2. <b>Wemurafenib</b> (pacjenci nienadający się do leczenia ipilimumabem, choroba z dużą częstością objawów); 3. <b>Ipilimumab</b> (choroba z małą ilością objawów); 4. Chemioterapia na bazie <b>dakarbazyny</b> lub <b>paklitakselu</b></p> <p><u>Pierwsza linia (brak mutacji BRAF):</u> 1. Leczenie w ramach <b>badań klinicznych</b>;</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>2. <b>Ipilimumab</b>;</p> <p>3. Terapie celowane (<b>imatynib</b>);</p> <p>4. Chemioterapia na bazie <b>dakarbazy</b> lub <b>paklitakselu</b></p> <p><u>Druga linia:</u></p> <p>1. Leczenie w ramach <b>badń klinicznych</b>;</p> <p>2. Inny lek (nieużywany w pierwszej linii);</p> <p>3. <b>Ipilimumab</b>, jeśli wemurafenib był stosowany w pierwszej linii</p>
Szwajcaria	ESMO 2012**	<p>Czerniak nieoperacyjny (obecny na kończynach) może być leczony „izolowaną perfuzją kończyny” np. <b>melfalanem</b> lub <b>TNF-<math>\alpha</math></b> (III, C). Alternatywnie można zastosować <b>radioterapię</b> (V, C), jednakże brak jest danych potwierdzających jakąkolwiek korzyść.</p> <p>Opcje leczenia czerniaka z przerzutami w I i II linii obejmują <b>ipilimumab</b> dla wszystkich pacjentów i <b>wemurafenib</b> dla pacjentów z mutacją BRAF (II, B). Jeśli <b>badania kliniczne</b> lub terapie celowane nie są dostępne, chemioterapia (<b>dakarbazy</b>, <b>temozolomid</b>) może być zastosowana, ze średnimi efektami (II, C)</p>
Australia	RACGP (AFP) 2012	<p>Dotychczas stosowane leczenie systemowe, w przypadku choroby z przerzutami, powoduje uzyskanie odpowiedzi u bardzo małego odsetka pacjentów. Jednakże nowe leki powodują istotny progres w leczeniu tej postaci czerniaka.</p> <p>Ok. 50% czerniaków zawiera mutację BRAF. Dwa przyjmowane doustnie <b>inhibitory BRAF</b>, <b>wemurafenib</b> i <b>dabrafenib</b>, są terapią celowaną w przypadku tej mutacji. Ponad 50% pacjentów leczonych uzyskuje obiektywną remisję we wszystkich narządach, włączając mózg. Przerzuty do mózgu występują u ponad 20% pacjentów i są główną przyczyną śmierci. Inhibitory BRAF mają niewiele działań niepożądanych, nie licząc raka kolczystokomórkowego skóry. Oporność bywa problematyczna, jednakże łączenie z innymi lekami wydaje się być rozwiązaniem.</p> <p>Inne podejście – immunoterapia <b>ipilimumabem</b>, przedłuża przeżycie pacjentów z chorobą przerzutową, w przypadku około 20-30% pacjentów nawet do 3 lat. Działania niepożądane, w szczególności o podłożu autoimmunologicznym, jak zapalenie jelita grubego, są częste ale odwracalne.</p>
Polska	PUO 2011	<p>Leczenie chorych z przerzutami obecnie ma bardzo ograniczoną wartość. Długoletnie przeżycia dotyczą nielicznej grupy chorych (przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, tkance podskórnej lub płucach). Nie udowodniono przewagi immunoterapii lub immunochemioterapii nad monoterapią dakarbazy. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach <b>klinicznych badań</b>. Dostępne dane wskazują, że terapia zaawansowanego czerniaka ulegnie istotnej zmianie w ciągu najbliższych miesięcy (nieswoista immunoterapia anty-CTLA4 – <b>ipilimumab</b> i <b>leczenie ukierunkowane molekularnie</b> u chorych na czerniaki z mutacjami <b>BRAF</b> lub <b>KIT</b>).</p>
Polska	CMKP 2011	<p>U chorych w IV stopniu zaawansowania wyniki terapii są niezadowalające, mediana przeżycia wynosi 6-8 miesięcy i postępowanie lecznicze powinno być indywidualizowane. <b>Dakarbazy</b> jest standardowym lekiem w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy czym skuteczność tego leku jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące). Obecnie niezwykle obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Opublikowane w 2010 roku badanie wskazuje, że <b>ipilimumab</b> w monoterapii przedłuża przeżycia całkowite chorych na przerzutowe czerniaki po wcześniejszej terapii do mediany 10,1 miesiąca.</p>
Polska	KK (chirurgia onkologiczna) 2011	<p>W przypadku nieresekcyjnych przerzutów odległych lub rozsiewie należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego (<b>chemioterapia</b>, <b>ipilimumab</b>) lub kwalifikację chorego do <b>badń klinicznych</b>.</p>

\* klasyfikacja dowodów wg NCCN (1 – pełna zgodność, dowody wysokiej jakości; 2A – pełna zgodność, dowody niższej jakości; 2B – niepełna zgodność, dowody niższej jakości) – w przypadku braku klasyfikacji należy przyjąć 2A

\*\* klasyfikacja dowodów wg ASCO (Jakość dowodów: II – z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego, badania z randomizacją mają duże błędy typu I i/lub II; III - z dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych; IV –z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych; V –z opisów przypadków. Jakość rekomendacji: B – istnieją dowody typu II, III i IV, wyniki są ogólnie spójne; C – istnieją dowody typu II, III i IV, wynki nie są spójne)

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zaawansowanym czerniaku skóry w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Obecnie w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV) stosowana jest chemioterapia jedno- lub wielolekowa z udziałem dakarbazyny (około 400-500 chorych – oszacowanie własne).	Stosowanie wemurafenibu w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV) może zastąpić chemioterapię jedno- lub wielolekową z udziałem dakarbazyny.	Najtańszą technologią medyczną stosowaną w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV lub IIIC – uogólnienie nowotworu lub zaawansowanie miejscowe bez możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym) jest chemioterapia jedno- lub wielolekowa z udziałem dakarbazyny.	Najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV lub IIIC – uogólnienie nowotworu lub zaawansowanie miejscowe bez możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym) jest chemioterapia jedno- lub wielolekowa z udziałem dakarbazyny.	Zalecaną technologią medyczną stosowaną w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV lub IIIC – uogólnienie nowotworu lub zaawansowanie miejscowe bez możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym) jest chemioterapia jedno- lub wielolekowa z udziałem dakarbazyny (Rutkowski P i wsp. Czerniaki skóry. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego 2011; t. I: 404-405).
[REDACTED]	<p>1. Dotychczas jedynym zarejestrowanym lekiem we wskazaniu do stosowania w pierwszej linii jest DTIC. Terapia nie wykazuje jednak wydłużenia przeżyć całkowitych, pomimo występujących w 4-12% chorych odpowiedzi klinicznych (przejściowego cofania się guzów). Ze względu na dotychczasowy brak innych terapii, DTIC stosuje się u większości chorych z przerzutowym, nieoperacyjnym czerniakiem.</p> <p>2. W drugiej linii (po zastosowaniu DTIC) podaje się paklitaksel w monoterapii lub w połączeniu z karboplatiną.</p>	W grupie chorych z potwierdzoną mutacją BRAF leczenie wemurafenibem, szczególnie w pierwszej linii, powinno być stosowane, jako postępowanie standardowe i może zastąpić wszystkie dotychczas używane nieskuteczne chemioterapie.	DTIC	<p>1. Dotychczas w dużych (liczących ponad 700 chorych) randomizowanych badaniach klinicznych III fazy nie wykazano wydłużenia całkowitego czasu przeżycia w przypadku żadnego ze stosowanych schematów chemioterapii. DTIC zarejestrowano 30 lat temu na podstawie odpowiedzi klinicznych w II fazie badań. Trudno jest więc mówić o skuteczności.</p> <p>2. Ipilimumab zarejestrowany jest dotychczas tylko w drugiej linii leczenia, a korzyść terapeutyczną związaną z długotrwałymi przeżyciami opisuje się u ok. 20% chorych.</p>	<p>1. Według opublikowanych w roku 2012 zaleceń będących wynikiem konsensusu Europejskiego chorzy z potwierdzoną mutacją BRAF powinni otrzymać inhibitor BRAF. Jedynym zarejestrowanym inhibitorem BRAF jest wemurafenib<sup>2</sup>.</p> <p>2. Według obowiązujących rekomendacji NCCN, chorzy z mutacją BRAF powinni otrzymywać leczenie wemurafenibem<sup>3</sup>.</p>

<sup>2</sup> Garbe i wsp. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. Eur J Cancer 2012

<sup>3</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma version 1. 2012

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Dotyczy to prawdopodobnie między 10-20% chorych (moja ocena szacunkowa – brak danych)</p> <p>3. W drugiej linii leczenia zarejestrowany jest Ipilimumab. Dotychczas nie jest refundowany w Polsce i był podawany chorym jedynie w ramach badań klinicznych z jednym czy dwoma wyjątkami.</p>			<p>Obecnie z powodu dość krótkich obserwacji trudno jest określić okres długotrwałych przeżyć, którym nie zawsze towarzyszą odpowiedzi kliniczne. Niestety, ze względu na brak czynnik predykcyjnych nie można wyodrębnić grupy chorych, która może odnieść korzyść terapeutyczną.</p>	
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>W przypadku zaawansowanego czerniaka brak jest skutecznych metod leczenia I-II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Najczęściej stosowane opcje w terapeutyczne w drugiej linii leczenia czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Niedostępny jest również ipilimumab zarejestrowany do leczenia przynajmniej w II linii. W wybranych przypadkach zastosowanie znajduje radioterapia i chirurgia. W Polsce z powodu rozsiaśnięcia czerniaka umiera rocznie ponad 1000 chorych – do chemioterapii i leczenia systemowego pierwszej linii może kwalifikować</p>	<p>W przypadku czerniaka brak jest skutecznych metod leczenia I –II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Dotychczas dostępne schematy stosowane w I-II linii leczenia pozwalają uzyskać czas przeżycia całkowitego jedynie na poziomie 6-7 miesięcy. Natomiast czas wolny od progresji wynosi 3,5 miesiąca<sup>4</sup>. Najczęściej stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Brak nadal dostępu w Polsce do leczenia ipilimumabem (powyżej I linii terapii).</p>	<p>Brak najtańszej skutecznej terapii w leczeniu I-II linii zaawansowanego czerniaka (ewentualnie jak wyżej: chemioterapia wielolekowa oparta na dakarbazynie lub paklitakselu).</p>	<p>Brak skutecznej opcji terapeutycznej w ww. wskazaniu. Ipilimumab jest zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii niezależnie od statusu BRAF.</p>	<p>Jak wyżej – brak skutecznej opcji terapeutycznej i brak rekomendacji polskich odnośnie zalecanej terapii dla ww. leczenia. Leczenie wemurafenibem jest rekomendowane przez zalecenia międzynarodowe (kategoria wiarygodności 1).</p>

<sup>4</sup> Bożena Cybulska-Stopa „Analiza wyników leczenia systemowego chorych na czerniaki skóry w stopniu zaawansowania klinicznego III nieoperacyjnym i IV” Rozprawa doktorska, Centrum Onkologii-instytut, Kraków 2011.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	się około 700-800 chorych, inne formy terapii (włączając w to leczenie jedynie wspomagające) obejmują pozostałą grupę chorych.				
[REDAKTOWANE]	Brak aktywnego leczenia. DTIC jest leczeniem suboptymalnym.	Brak aktywnego leczenia	Obserwacja. Ew DTIC	Obecnie brak skutecznej terapii	Nie ma takiej terapii.
[REDAKTOWANE]	Dotychczasowym lekiem zarejestrowanym i stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka jest chemioterapia DTIC. Niestety nie wykazuje ona przeżycia całkowite a po chwilowym cofnięciu się guza następuje pogorszenie i śmierć chorego. W drugiej linii leczenia zarejestrowany jest Ipilimumab. Niestety nie jest on refundowany w Polsce i podawany był w badaniach klinicznych. Brak danych.	Powinno się zastosować leczenie wemurafenibem jako leczenie standardowe i zastąpić nieskuteczne chemioterapie.	DTIC	Do tej pory w dużych (liczących ponad 700 chorych) randomizowanych badaniach klinicznych III fazy nie wykazano wydłużenia całkowitego czasu przeżycia w przypadku żadnego ze stosowanych schematów chemioterapii. DTIC zarejestrowano 30 lat temu na podstawie odpowiedzi klinicznych w II fazie badań. Niestety trudno mówić tu o skuteczności. Ipilimumab zarejestrowany dotychczas tylko w II linii leczenia, a korzyść terapeutyczną związaną z długotrwałymi przeżyciami opisuje się u ok. 20% chorych. Obecnie z powodu dość krótkich obserwacji trudno jest określić okres długotrwałych przeżyć, którym nie zawsze towarzyszą odpowiedzi kliniczne. Niestety, ze względu na brak czynnik predykcyjnych nie można wyodrębnić grupy chorych, która	Według opublikowanych w roku 2012 zaleceń będących wynikiem konsensusu Europejskiego chorzy z potwierdzoną mutacją BRAF powinni otrzymywać inhibitor BRAF. Jedynym zarejestrowanym inhibitorem BRAF jest wemurafenib. <sup>5</sup>

<sup>5</sup> Garbe C et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. Eur J Cancer. 2012 Oct;48(15):2375-90

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				może odnieść korzyść terapeutyczną.	
	<p>Aktualnie stosowana jest chemioterapia Dekarbazyną (15-20% odpowiedzi na leczenie), której podaniu towarzyszą bardzo silne skutki uboczne. Z obserwacji podopiecznych Fundacji „Gwiazda Nadziei” wynika, iż ta stara terapia przynosi chorym ogromne cierpienie (są osłabieni, mają bóle brzucha, wymioty), a niekiedy przyspiesza ich śmierć (w wyniku skutków ubocznych).</p> <p>U chorych, którzy nie mają mutacji BRAF mógłby być stosowany Yervoy (immunoterapia), który również jest niedostępny.</p>	Według moich informacji nie ma innej skutecznej metody leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF, która zastąpi terapię lekiem zelboraf.	Prawdopodobnie dekarbazyna.	Wemurafenib	-

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu czerniaka skóry (ICD 10 C43) w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Leki dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fiolka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	104	104
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,27	20,8
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		58,32	62,4	62,4
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		168,48	180,27	180,27
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,4	208,01	208,01
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270	288,9	288,9



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,8	184,9	184,9
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,8	20,8
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,2	46,22	46,22
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		216	231,12	231,12
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,58	20,8
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,84	44,84
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	109,45	109,45
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	77,6	77,6
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913		14,58	15,6	15,6
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,81	58,81
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	210,5	210,5
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	331,77	331,77
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,7	9,25
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	39,29	39,29
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,7	9,25
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	39,29	39,29
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,59	9,25

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,8	40,45	40,45
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,59	9,25
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,98	36,98
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,64	9,25
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	46,22	46,22
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	92,45	92,45
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	184,9	184,9
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,22	9,25
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,36	18,49
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,6	41,6
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	110,94	110,94
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	147,92	147,92
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06	25,74	9,25
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25	101,92	46,23
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest.	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,3	4598,13	4598,13
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1964,52	1964,52
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,18	11,56
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	23,11	23,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	46,22	46,22
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	92,45	92,45
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	128,85	128,85
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	232,85	232,85
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	226,5	226,5
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest.	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest.	5909990858118		302,1	323,25	323,25
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest.	5909990858217		503,49	538,73	538,73
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	332,81	332,81
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,6	66,98	64,72
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,96	129,43	129,43
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,67	34,67
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990216482		145,8	156,01	156,01
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	5909990216499		291,6	312,01	312,01
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	5909990935406		97,2	104	104
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	5909990874347		31,32	33,51	33,51
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361		54	57,78	57,78
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385		75,6	80,89	80,89
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408		151,2	161,78	161,78

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446		313,2	335,12	335,12
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383		48,12	51,49	51,49
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390		160,41	171,64	171,64
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406		240,61	257,45	257,45
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420		481,23	514,92	514,92
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	514,82	514,82
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	72,8	51,49
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	242,68	171,64
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,9	1098,74	514,92
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	107,24	51,49
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	335,58	171,64
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	902,52	446,26
	Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.		5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28
Tamoxifen-Ebewe 10, tabl. , 10 mg		30 tabl.	5909990722518	5,35	5,72		5,35
Tamoxifen-Ebewe 20, tabl. , 20 mg		30 tabl.	5909990722419	10	10,7		10,7
Tamoxifen-EGIS, tabl. , 20 mg		30 tabl.	5909990775316	10,01	10,71		10,7
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	231,12	231,12
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	28,02	28,02
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	134,51	134,51

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,2	277,34	277,34
Vinorelbinum	Navelbine , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	792,7	792,69
	Navelbine , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624		3704,2	3963,46	3963,46
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325		745,2	797,36	792,69
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349		1490,4	1594,73	1594,73
	Vinorelbine Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374		1058,4	1132,49	1132,49
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172		64,8	69,34	69,34
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189		291,6	312,01	312,01
	Navelbine , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	186,81	186,81
	Navelbine , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	280,21	280,21

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967>)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla vemurafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w analizie wnioskodawcy wskazano dakarbazynę. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Dakarbazyna	Zarejestrowane wskazanie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka;  Charakterystyka populacji docelowej (stopień zaawansowania choroby, występowanie mutacji BRAF)  Dostępność dowodów naukowych umożliwiających wykonanie oceny	Brak uwag

Inne substancje czynne rozważane ale odrzucone przez autorów analizy klinicznej jako potencjalne komparatory to: ipilimumab, interferon alfa-2b, chemio-immunoterapię.

Odrzucenie ipilimumabu tłumaczono brakiem możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego z vemurafenibem, interferon alfa-2b ze względu zastosowanie leku w populacji pacjentów chorych na czerniaka w II lub III stadium zaawansowania.

Odrzucenie chemio-immunoterapii tłumaczono faktem, iż „leczenie skojarzone (chemio-immunoterapia) jest opcją o zbliżonej skuteczności w porównaniu z chemioterapią (głównie dakarbazyną) w odniesieniu do OR, PFS oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Wydaje się zatem, że uwzględnienie dakarbazyny jako komparatora, jako opcji nie gorszej w porównaniu z leczeniem skojarzonym (albo korzystnej w zależności od punktu końcowego), pozwala na nieuwzględnienie chemio-immunoterapii jako komparatora dla vemurafenibu.” Nie przytoczono ani nie omówiono wyników metaanalizy, którą przywołano jako dowód naukowy potwierdzający tę tezę. Ponadto odrzucenie chemio-immunoterapii ze względu na porównywalną skuteczność z DTIC nie ma zastosowania w przypadku wykonania analiz AE, gdzie oprócz efektów zdrowotnych porównywane są również koszty interwencji.

Zdaniem Agencji niedostatecznie uargumentowano odrzucenie innych schematów leczenia rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej i finansowanych przez NFZ szczególnie w kontekście II linii leczenia.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną vemurafenibu w czerniakach skóry

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
Heakal 2011  <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy opracowania zgłosili brak konfliktu interesów	<b>Cel:</b> podsumowanie przedklinicznych i klinicznych danych dotyczących zastosowania WEM  <b>Synteza wyników:</b> opis poszczególnych badań  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> przegląd piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazie Medline w okresie od 15 kwietnia 2011 r. do 23 sierpnia 2011 r. Przeszukanie wykonano za pomocą następujących terminów: vemurafenib, PLX4032, RG7204, RO5185426 i metastatic melanoma. Dodatkowe informacje pozyskano z rejestrów badań klinicznych, komunikatów prasowych FDA oraz streszczeń spotkań Amerykańskie-go Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Do przeglądu włączono badania Flaherty 2010, Ribas 2011 (abstrakt BRIM-2), Chapman 2011 tj. badania I, II, III fazy.  Wnioski autorów przeglądu potwierdzają skuteczność kliniczną WEM jako terapii pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i potwierdzoną mutacją BRAF V600E . wskazują na konieczność dalszych badań, w celu lepszego poznania molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za nabytą lekooporność.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego przeszukali następujące bazy danych : MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library z datą odcięcia 23/24 stycznia 2012 r. (zgodnie z aneksem nr 1 do AEK wnioskodawcy).

Selekcja abstraktów prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Zidentyfikowane prace oceniane były pod kątem zgodności tytułu i abstraktu celem analizy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy (wiek $\geq 18$ lat) na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjny stopień IIIC lub IV).	Zgodna z opisem programu
Interwencja	wemurafen b	-
Komparatory	Dakarbazyna (DTIC)	DTIC zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz stanowiskami eksperckimi, nie jest jedyną interwencją stosowaną w przypadku zaawansowanego czerniaka
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"><li>– skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających: przeżycie (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie.</li><li>– jakość życia;</li><li>– bezpieczeństwo leczenia (częstość występowania działań niepożądanych).</li></ul>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"><li>– prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepa próbą) badania kliniczne z randomizacją</li></ul>	Nie przeprowadzono dodatkowej oceny bezpieczeństwa, do której włączono by badania o niższej wiarygodności. Zgodnie z Wytycznymi HTA do oceny bezpieczeństwa należy wykonać jak najszerszy przegląd bezpieczeństwa.
Inne kryteria	Prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim, niemieckim	-

##### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie (BRIM-3) z randomizacją porównującą wemurafenib (WEM) z dakarbazyną (DTIC). Dodatkowo w opracowaniu przedstawiono wyniki dwóch badań fazy I/II, których celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WEM.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy


ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>BRIM-3 [Chapman 2011]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe (104 ośrodki w 12 krajach), randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.</p>  <p>Horyzont czasowy badania: styczeń-grudzień 2010 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WEM 960 mg/2xdoba N=337</li> <li>• DTIC 1000mg/m<sup>2</sup> pc. Dożylnie raz na trzy tygodnie N=338</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b> Wiek ≥18 lat Histologicznie potwierdzona obecność przerzutowego czerniaka, nieleczały chirurgicznie i nieresekcyjny, stopień IIIC lub IV wg klasyfikacji AJCC Brak wcześniejszego leczenia (dopuszczalna pomocnicza immunoterapia) Obecność mutacji BRAF V600E potwierdzona testem (Roche CoDx BRAF mutation) Ocena wg ECOG 0 - 1 Oczekiwana długość życia co najmniej 3 msc. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1 W przypadku przebytej poważnej operacji/znaczącego urazu badanie mogło rozpocząć się najwcześniej 14 dnia po ustąpieniu objawów Usunięcie zmian skórnych zidentyfikowanych na początku badania, prawidłowe gojenie się rany Odpowiednie parametry układu krwiotwórczego, nerek i wątroby</p> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b> Przerzuty w OUN (jeżeli przerzuty zostały wyleczone na co najmniej 3 miesiące wcześniej i nie nastąpiła progresja tych zmian lub konieczność prowadzenia leczenia glukokortykoidami, chory mógł zostać włączony do badania), Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie Leczenie metodą perfuzji lub infuzji regionalnych węzłów chłonnych w wywiadzie Uczestnictwo w terapii antyrakowej innej niż terapia będąca częścią badania Cięża, okres karmienia Oporne na leczenie nudności i wymioty, inne choroby przewodu pokarmowego Średni odstęp QT ≥ 450 ms Krwotok (ocena 3 wg NCI CTCAE w. 4,0) w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania Choroba/zdarzenie sercowo-naczyniowe w czasie ≤ 6 msc. przed włączeniem Allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub narządów Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem nowotworu kolczystokomórkowego /podstawnokomórkowego skóry, nowotworu szyi, czerniaka in-situ lub raka in-situ szyjki macicy) Leczenie inhibitorem BRAF w wywiadzie Pozytywny wynik HIV lub AIDS, aktywny HBV lub HCV Upřednia randomizacja do uczestniczenia w innej części badania</p> <p><b><u>Liczebność grup:</u></b> N=675</p>	<p><b><u>Pierwszorzędowy:</u></b> przeżycie ogólne (OS) i wolne od progresji choroby (PFS)</p> <p><b><u>Drugorzędowy:</u></b> odpowiedź na leczenie czas trwania odpowiedzi czas do odpowiedzi</p> <p><b><u>Bezpieczeństwo</u></b></p>



Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie BRIM-3
Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby bądź zgonu.
Odpowiedź na leczenie	Całkowita lub częściowa odpowiedź potwierdzona zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Źródło: Zał. 2 Chapman 2011, ERG NICE 2012

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AEK podmiotu włączono jedno badanie typu *head-to-head*, które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo WEM i DTIC (BRIM-3, Chapman 2011). **Badanie to zostało opublikowane w trakcie trwania** (tzn. przed jego zakończeniem, ponieważ dostępne dane umożliwiały przeprowadzenie wstępnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Opracowanie przedstawia wyniki uzyskane do 30 grudnia 2011 r.

Protokół badania BRIM-3 zakładał przeprowadzenie ostatecznej analizy wyników, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycie (OS), gdy liczba zgonów w populacji ITT wyniesie 196. Wstępne oszacowania wskazały, że czas obserwacji do tego momentu będzie wynosił 27,5 miesiąca z uwzględnieniem 15-miesięcznego okresu od rozpoczęcia badania, podczas którego pacjenci mogli być sukcesywnie randomizowani i włączani do obserwacji. Dodatkowo założono przeprowadzenie wstępnej analizy wyników, w momencie gdy liczba zgonów wyniesie połowę z założonej liczby 196 (98). Czas zakończenia badania zaplanowano w momencie zgonu wszystkich uczestników, wycofania zgody na uczestnictwo albo utraty z obserwacji.

**Protokół uległ zmianie w trakcie przeprowadzania badania.** Rozszerzona została analiza w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. Wstępny projekt badania zakładał ocenę przeżycia (OS) jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Ze względu na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa WEM, uzyskane w badaniach klinicznych I i II fazy (już po rozpoczęciu badania BRIM-3), ostatecznie analizowanym pierwszorzędowym punktem końcowym były równorzędnie oceniane przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

**Badanie BRIM-3 przeprowadzono bez użycia zaślepienia próby.** W badaniu zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. Autorzy pracy Chapman 2011 nie zamieścili dokładnych informacji na temat sposobu randomizowania pacjentów.

**Badana populacja była jednorodna,** objęła dorosłych chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego bądź z przerzutami/nieresekcyjny stopień IIIc lub IV wg klasyfikacji TNM/AJCC), **którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu czerniaka (dopuszczono jedynie pacjentów u których stosowano uprzednio pomocniczą immunoterapię).**

Dodatkowo, na podstawie uzyskanych wyników pierwszorzędowych punktów końcowych, **podjęta została decyzja o możliwości przejścia pacjentów z grupy otrzymujących DTIC do grupy otrzymujących WEM.** Zmiana została dokonana 14 stycznia 2011 roku.

Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o **analizę typu ITT.** **Analiza bezpieczeństwa** objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy **otrzymali jeden z ocenianych leków oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie** w trakcie obserwacji.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Ponieważ do AEK włączono tylko jedno badanie nie przeprowadzono metaanaliz wyników. W weryfikacji nie zidentyfikowane błędów w ekstrakcji danych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez autorów AEK i podtrzymane przez AOTM:

- 1) Badanie włączone do opracowania zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby. Wyjaśnienie wnioskodawcy „ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem zaślepienia próby wydaje się być niewielkie. Oceniane punkty końcowe (czas do zgonu, progresja nowotworu) oraz niesubiektywne

- sposób ich pomiaru (moment wystąpienia zgonu, tomografia komputerowa), ograniczają wpływ braku zaślepienia próby na wyniki dotyczące skuteczności”.
- 2) Dostępne wyniki pochodzą z jednego RCT – brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy danych.
  - 3) Dostępne wyniki zostały opublikowane przed zakończeniem badania, tj. w trakcie trwania obserwacji.
  - 4) W odnalezionym opracowaniu brak jest wyników dotyczących jakości życia.
  - 5) Autorzy odnalezionego opracowania nie opisali sposobu randomizacji pacjentów.
  - 6) Brak porównania wemurafenibu z innym niż dakarbazyna komparatorem (brak badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiających przeprowadzenie zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania).

Inne zastrzeżenia:

Dużym zastrzeżeniem w kontekście zapisów uzgodnionego programu lekowego jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności uzasadniających zastosowanie WEM w grupie pacjentów wcześniej leczonych (II linia).

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny AEK oparta jest na jednym badaniu RCT przeprowadzonym w grupie pacjentów **wcześniej nie leczonych (I linia)** – dopuszczalna była jedynie wcześniej pomocnicza immunoterapia (ryc. 1 selekcja badań włączonych do opracowania str. 17 AEK, kryteria włączenia Aneksu 4).

W AEK przedstawiono wyniki badań klinicznych I i II fazy, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria te spełniła jedynie publikacja badania BRIM-3), dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF **wcześniej leczonych**. Należy jednak zauważyć, że są to badania jednoramienne, o małej liczbie pacjentów, a więc badania o małej wiarygodności. Dodatkowo celem badania BRIM-1 było ustalenie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki WEM. Nie mając porównania z innymi interwencjami trudno wypowiedzieć się na temat skuteczności wnioskowanej technologii w kolejnej linii leczenia.

Z kryteriów kwalifikacji uzgodnionego projektu wynika, że do programu będą włączeni wszyscy pacjenci zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni.

Tekst AEK nie zawierał aneksu nr 3.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **Dowody naukowe dotyczące zastosowania WEM w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wcześniej nie leczonych**

##### **Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby**

Porównanie skuteczności WEM z DTIC przeprowadzono na podstawie wyników badania BRIM-3 [Chapman 2011]. Wyniki z publikacji Chapman 2011 pochodzą z 30 grudnia 2010 r.

W badaniu pacjenci byli stratyfikowani w zależności od stadium czerniaka (nieoperacyjny IIIC, M1a, M1b, M1c), statusu ECOG, regionu geograficznego, z którego pochodził pacjent, poziomu LDH.

Ocena wstępna wyników badania BRIM-3 (*interim analysis*) została przeprowadzona po wystąpieniu 118 zgonów. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących WEM wyniosła 3,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących DTIC wyniosła 2,3 miesiąca.

W badaniu w ocenie skuteczności zamieszczono jedynie wykresy i wyniki wskaźnika HR, nie podano konkretnych wartości dla poszczególnych grup pacjentów.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania WEM i DTIC (przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby)

Populacja oceniana	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	
	Liczba pacjentów	HR (95%CI)	Liczba pacjentów	HR (95%CI)
Wszyscy pacjenci	672	<b>0,37 (0,26–0,55)</b>	549	<b>0,26 (0,20–0,33)</b>
<65 rż.	512	<b>0,40 (0,25–0,62)</b>	421	<b>0,26 (0,20–0,34)</b>
≥65 rż.	160	<b>0,33 (0,16–0,67)</b>	128	<b>0,26 (0,15–0,45)</b>
≤40 rż.	117	0,53 (0,23–1,23)	100	<b>0,32 (0,18–0,56)</b>

Populacja oceniana	Przeżycie całkowite (OS)		Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	
	Liczba pacjentów	HR (95%CI)	Liczba pacjentów	HR (95%CI)
41–54 rż.	225	<b>0,25 (0,12–0,55)</b>	185	<b>0,22 (0,15–0,34)</b>
55–64 rż.	170	<b>0,47 (0,22–0,99)</b>	136	<b>0,24 (0,14–0,39)</b>
65–74 rż.	110	<b>0,12 (0,03–0,47)</b>	90	<b>0,14 (0,06–0,31)</b>
≥75 rż.	50	0,60 (0,23–1,55)	38	0,54 (0,24–1,21)
Kobiety	293	<b>0,49 (0,28–0,86)</b>	240	<b>0,26 (0,18–0,38)</b>
Mężczyźni	379	<b>0,30 (0,18–0,51)</b>	309	<b>0,25 (0,18–0,34)</b>
ECOG=0	457	<b>0,31 (0,18–0,54)</b>	365	<b>0,21 (0,15–0,29)</b>
ECOG=1	215	<b>0,42 (0,25–0,72)</b>	184	<b>0,34 (0,23–0,51)</b>
AJCC: III C	33	0,53 (0,07–3,76)	24	<b>0,06 (0,01–0,54)</b>
AJCC: M1a	74	0,31 (0,07–1,47)	55	<b>0,23 (0,08–0,63)</b>
AJCC: M1b	126	0,91 (0,33–2,52)	102	<b>0,34 (0,19–0,59)</b>
AJCC: M1c	439	<b>0,32 (0,21–0,50)</b>	368	<b>0,24 (0,18–0,32)</b>
AJCC: III C, M1a albo M1b	233	0,64 (0,29–1,38)	181	<b>0,31 (0,20–0,48)</b>
Poziom LDH: prawidłowy	390	<b>0,37 (0,19–0,69)</b>	318	<b>0,22 (0,15–0,31)</b>
Poziom LDH: podwyższony	282	<b>0,36 (0,22–0,57)</b>	231	<b>0,28 (0,20–0,39)</b>

Po 6-miesięcznej obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia ogólnego wynosiło ok. 84% (95%CI, 78-89) w grupie otrzymującej WEM i 64% (95%CI, 56-73) w grupie DTIC.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badania wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymujących WEM w porównaniu z grupą otrzymujących DTIC, HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001).

W przypadku stratyfikacji pacjentów ze względu na stopień zaawansowania nowotworu statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymujących WEM w porównaniu z grupą otrzymujących DTIC, HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001) otrzymano jedynie w przypadku pacjentów ze stopniem M1c (pacjenci z przerzutami odległymi).

Istotności statystycznej pomiędzy grupami nie uzyskano w przypadku grup pacjentów do 40 r ż i po 75 r ż.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie otrzymujących WEM wyniosła 5,3 miesiąca, natomiast w grupie otrzymujących DTIC – 1,6 miesiąca.

Analiza wyników dla punktu końcowego czas wolny od progresji wykazała istotnie statystycznie wydłużenie PFS w grupie otrzymujących WEM w porównaniu z grupą DTIC, HR=0,26 (95%CI: 0,20-0,33; p<0,001). Jedynie w grupie pacjentów powyżej 75 r.ż nie uzyskano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

### Odpowiedź na leczenie

W badaniu BRIM-3 odpowiedź na leczenie, całkowitą albo częściową, oceniano zgodnie z kryterium RECIST. Analiza objęła 439 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji co najmniej 14 tygodni przed oceną wykonaną w wyznaczonym w protokole terminie (30 grudnia 2010 r.).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania WEM i DTIC (odpowiedź na leczenie)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	WEM	DTIC		
Odpowiedź na leczenie	106/219 (48,40%)	12/220 (5,45%)	16,26 (8,58-30,82) p<0,001	2,33 (1,99-2,80)

Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie otrzymujących WEM wyniósł 48,4% (106 pacjentów spośród 219, w tym u 2 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a u 104 częściowa odpowiedź na leczenie). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących WEM wyniosła 1,45 miesiąca.

Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w grupie otrzymujących DTIC wyniósł 5,5% (12 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie spośród 220).

Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymujących WEM w porównaniu z tą w grupie otrzymujących DTIC, OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących DTIC wyniosła 2,7 miesiąca.

Źródło: Zał. 2, Chapman 2011

### **Dane dotyczące skuteczności pochodzące ze źródeł o mniejszej wiarygodności (abstrakty konferencyjne, badania I i II fazy)**

W AEK wnioskodawcy podano zaktualizowane wyniki z badania BRIM-3 (marzec 2011 roku, dane z października 2011 AOTM uzupełniła na podstawie innych źródeł). Dane dotyczące przeżycia były cenzorowane dla 50 pacjentów, którzy podczas randomizacji przydzieleni zostali do grupy DTIC, ale po ujawnieniu wyników z 6-miesięcznych obserwacji przeszli do grupy WEM.

Mediana czasu obserwacji w grupie otrzymujących WEM wyniosła 6,21 miesięcy (zakres <1–13,9), zaś w grupie DTIC 4,46 miesięcy (zakres <1–11,7).

Przeżycie (OS) w grupie otrzymujących WEM pozostawało lepsze w porównaniu z tym w grupie otrzymujących DTIC. W trakcie 6,2 miesięcy obserwacji mediana OS nie została osiągnięta.

Zaktualizowana ocena przeżycia obejmowała dodatkowe 3 miesiące obserwacji. HR dla przeżycia wyniósł 0,44 (95%CI: 0,33-0,59) na korzyść grupy otrzymujących WEM.

Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera (KM) mediany czasu przeżycia nie było możliwe w grupie WEM (95%CI: 9,59–n. a.) ze względu na >50% przeżycie w tej grupie, zaś w grupie pacjentów przyjmujących DTIC wyniosła 7,89 miesiąca (95%CI: 7,26–9,63). Oszacowanie KM z 6-miesięcznego przeżycia wyniosło 83% w grupie otrzymujących WEM oraz 63% w grupie otrzymujących DTIC.

Tabela 19. Wyniki parametru HR

Data odcięcia	Interwencja	Liczba zgonów	HR (95% CI)	Liczba pacjentów z grupy DTIC otrzymujących WEM (po cross-over)
31 marzec 2011	WEM	78 (23%)	0,47 (0,35; 0,62)	50 (15%)
	DTIC	122 (36%)		
3 październik 2011	WEM	159 (47%)	0,62 (0,49; 0,77)	81 (24%)
	DTIC	175 (52%)		

Wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do badania wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymujących WEM w porównaniu z grupą otrzymujących DTIC odpowiednio: HR=0,47 (0,35; 0,62) i HR=0,62 (0,49; 0,77) w zależności od daty odcięcia.

Źródło: Zał. 2, ERG NICE 2012, ChPL\_Zelboraf, Hauschild 2011, McArthur 2011

### **Dowody naukowe dotyczące zastosowania WEM w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wcześniej leczonych**

#### **Wyniki badania BRIM-1**

**Celem** badania Flaherty 2010 było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki WEM, która była następnie rekomendowana do badania fazy 2.

Przeprowadzono wielośrodkowe badanie **fazy 1**, do którego zakwalifikowano 55 pacjentów **wcześniej leczonych** z potwierdzoną mutacją BRAF (w tym 49 z czerniakiem, 3 z guzami tarczycy i 3 z inną lokalizacją nowotworu) w celu ustalenia dawki WEM (etap I).

Po zakończeniu etapu I przeprowadzono obserwację rozszerzoną (etap II), której celem było uzyskanie informacji na temat skuteczności dawki ustalonej w etapie I (a także dodatkowych informacji dotyczących

bezpieczeństwa, parametrów farmakokinetycznych oraz mechanizmu działania WEM). Spośród pacjentów uczestniczących w I etapie badania, do etapu II zakwalifikowano 32 chorych na przerzutowego czerniaka i z potwierdzoną mutacją BRAF V600E.

W I etapie badania wśród 16 pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600E, otrzymujących co najmniej 240 mg WEM dwa razy dziennie, 10 pacjentów wykazało częściową (sumaryczne zmniejszenie o co najmniej 30% największej średnicy każdej docelowej zmiany w stosunku do analogicznej sumy w momencie wyjściowym) a 1 całkowitą odpowiedź (zniknięcie wszystkich docelowych zmian).

Zalecana dawka do stosowania w badaniu fazy 2 wynosiła 960 mg dwa razy dziennie. Dawka ta była podawana pacjentom podczas obserwacji rozszerzonej. Wśród pacjentów uczestniczących w II etapie badania, ok. 40% pacjentów przyjmujących powyższą dawkę wymagało krótko- lub długoterminowej redukcji dawki do 720 mg, 600 mg lub 480 mg dwa razy dziennie.

W II etapie badania spośród 32 pacjentów, 24 (75%) wykazało częściową, a 2 (6,25%) całkowitą odpowiedź.

Oszacowana mediana czasu bez progresji choroby wyniosła ponad 7 miesięcy.

Większość działań niepożądanych związanych z leczeniem WEM wydaje się być proporcjonalna do dawki oraz długości przyjmowania leku. Do głównych działań niepożądanych należały: zmiany skórne, zmęczenie oraz bóle stawów.

### Wyniki badania BRIM-2

**Celem** badania Sosman 2012 była ocena skuteczności WEM u **uprzednio leczonych chorych** na przerzutowego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Przeprowadzono wieloośrodkowe **badanie 2 fazy**. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były czas odpowiedzi oraz przeżycie całkowite.

W okresie od października 2009 r. do marca 2010 r. przebadano 344 pacjentów w 13 ośrodkach (10 w Stanach Zjednoczonych oraz 3 w Australii) pod kątem włączenia do badania. Ostatecznie do badania włączono 132 chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Skuteczność oceniono z datą odcięcia 1 lipca 2011 r. (mediana obserwacji 12,9 miesiąca, zakres od 0,6 do 20,1 miesiący), zaś bezpieczeństwo z datą odcięcia 31 stycznia 2011 r. (mediana obserwacji 10,4 miesiąca, zakres od 0,6 do 14,7 miesiący).

Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 53% (95% CI: 44-62%; 6% z pełną oraz 47% chorych z częściową odpowiedzią).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 5,6-8,6), zaś mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI: 5,6-8,1). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,9 miesiący (95% CI: 11,6-18,3).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (stopnia 1. i 2.) były: bóle stawów, wysypka, nadwrażliwość na światło, zmęczenie oraz łysienie. Pojawienie się raka kolczystokomórkowego skóry zaobserwowano u 26% chorych.

Źródło: Zał. 2, [Flaherty 2010], [Sosman 2012]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Zelboraf®

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano również przypadki raka kolczystokomórkowego skóry.

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia.

Tabela 20. Działania niepożądane ChPL

Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL Zelboraf®		
Bardzo często ≥1/10	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
• rak kolczystokomórkowy	• zapalenie mieszków włosowych	• neuropatia obwodowa

Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL Zelboraf®		
Bardzo często ≥1/10	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
skóry <sup>A</sup> , brodawka łojotokowa, brodawka skórna • zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, • kaszel • biegunka, wymioty, nudności, zaparcia • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej takie jak: reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne • ból stawów, mięśni, kończyn, mięśniowo-kostny, pleców • zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe • zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>B</sup>	• rak podstawnokomórkowy • porażenie VII nerwu czaszkowego • zapalenie naczyń oka • zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, rumień guzowaty, rogowacenie mieszkowe, • zapalenie stawów • zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny <sup>B</sup> , zmniejszenie masy ciała	• niedrożność żyły siatkówki • zapalenie naczyń • toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona <sup>C</sup> .

<sup>A</sup> rak kolczystokomórkowy skóry występował u ok. 20% pacjentów leczonych w ramach badań WEM. U tych pacjentów leczenie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci zazwyczaj kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki WEM.

<sup>B</sup> odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany od wartości początkowej do wartości sklasyfikowanych jako zaburzenia stopnia 3 i 4.

<sup>C</sup> zgłaszano przypadki ciężkich nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólniona wysypkę, rumień, niedociśnienie. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości i ciężkiej reakcji skórnej należy zakończyć leczenie WEM.

W badaniach II fazy obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu. Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QT przekroczy 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie WEM, wyrównać zaburzenia elektrolitowe i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT. Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu zgodnie z ChPL. Zaleca się zakończenie terapii WEM, jeżeli jednocześnie odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms i wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.

### Informacje z raportu

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii WEM i DTIC włączono 1 badanie z randomizacją BRIM-3. Analiza objęła 618 pacjentów, w tym 336 w grupie otrzymującej WEM oraz 282 w grupie otrzymującej DTIC.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku bądź do przerwania leczenia wystąpiły u 129 pacjentów (38,4%) w grupie WEM oraz u 44 (15,6%) pacjentów otrzymujących DTIC OR=3,37 (95%CI: 2,28; 4,98; p<0,001), NNH=4,39 (95%CI: 3,39; 6,22).

W poniższych tabelach zebrano zdarzenia niepożądane co najmniej 2. stopnia oraz wszystkie łącznie zaobserwowane u przynajmniej 5% pacjentów przyjmujących WEM lub DTIC.

Tabela 21. Zdarzenie niepożądane wg stopnia nasilenia - wyniki z raportu

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia	WEM (N=336)		DTIC (N=282)		OR (95% CI)	p	NNH (95% CI)
		n	%	n	%			
Bóle stawów	Stopień 2	60	17,86	1	0,35	61,09 (8,41-443,87)	<0,001	5,71 (4,62-7,49)
	Stopień 3	11	3,27	2	0,71	4,74 (1,04-21,56)	0,044	38,99 (21,26-235,55)
Wysypka	Stopień 2	33	9,82	0	0	62,36 (3,80-1022,65)	0,004	10,18 (7,69-15,06)
	Stopień 3	28	8,33	0	0	52,20 (3,17-858,97)	0,006	12,00 (8,86-18,59)
Męczliwość	Stopień 2	38	11,31	33	11,70	0,96 (0,59-1,58)	0,879	254,71 (n.a.-n.a.)
	Stopień 3	6	1,79	5	1,77	1,01 (0,30-3,34)	0,991	7896,00 (n.a.-n.a.)

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia	WEM (N=336)		DTIC (N=282)		OR (95% CI)	P	NNH (95% CI)
		n	%	n	%			
Rak kolczystokomórkowy skóry	Stopień 3	40	11,90	1	0,35	37,97 (5,19-278,09)	<0,001	8,66 (6,63-12,47)
Rogowiak kolczystokomórkowy skóry	Stopień 2	7	2,08	0	0	12,86 (0,73-226,18)	0,081	48,00 (27,70-179,81)
	Stopień 3	20	5,95	0	0	36,60 (2,20-607,87)	0,012	16,80 (11,79-29,22)
Mdłości	Stopień 2	25	7,44	32	11,35	0,63 (0,36-1,09)	0,097	25,59 (n.a.-n.a.)
	Stopień 3	4	1,19	5	1,77	0,67 (0,18-2,51)	0,550	171,65 (n.a.-n.a.)
Łysienie	Stopień 2	26	7,74	0	0	48,22 (2,92-794,97)	0,007	12,92 (9,44-20,49)
Świąd	Stopień 2	19	5,65	0	0	34,70 (2,09-577,38)	0,013	17,68 (12,31-31,40)
	Stopień 3	5	1,49	0	0	9,37 (0,52-170,27)	0,130	67,20 (35,94-516,89)
Nadmierne rogowacenie skóry	Stopień 2	17	5,06	0	0	30,95 (1,85-516,98)	0,017	19,76 (13,51-36,82)
	Stopień 3	4	1,19	0	0	7,65 (0,41-142,65)	0,173	84,00 (42,55-3249,42)
Biegunka	Stopień 2	16	4,76	4	1,42	3,48 (1,15-10,52)	0,028	29,91 (16,65-146,90)
	Stopień 3	2	0,60	1	0,35	1,68 (0,15-18,65)	0,672	415,58 (n.a.-n.a.)
Ból głowy	Stopień 2	15	4,46	5	1,77	2,59 (0,93-7,21)	0,069	37,16 (n.a.-n.a.)
	Stopień 3	2	0,60	0	0	4,22 (0,20-88,33)	0,353	168,00 (n.a.-n.a.)
Wymioty	Stopień 2	9	2,68	14	4,96	0,53 (0,22-1,24)	0,141	43,75 (n.a.-n.a.)
	Stopień 3	4	1,19	3	1,06	1,12 (0,25-5,05)	0,882	789,60 (n.a.-n.a.)
Neutropenia	Stopień 2	1	0,30	4	1,42	0,21 (0,02-1,87)	0,161	89,22 (n.a.-n.a.)
	Stopień 3	0	0	15	5,32	0,03 (0,00-0,43)	0,011	18,80 (12,60-37,04)
	Stopień 4	1	0,30	8	2,84	0,10 (0,01-0,82)	0,032	39,38 (21,92-193,86)
	Stopień 5	0	0	1	0,35	0,28 (0,01-6,87)	0,435	282,00 (n.a.-n.a.)

Tabela 22. Zdarzenie niepożądane - wyniki z raportu

Zdarzenie niepożądane	WEM (N=336)		DTIC (N=282)		OR (95% CI)	P	NNH (95% CI)
	N	%	n	%			
Bóle stawów	165	49,11	9	3,19	29,27 (14,57-58,80)	<0,001	2,18 (1,9-2,5)
Wysypka	121	36,01	3	1,06	52,34 (16,42-166,84)	<0,001	2,86 (2,5-3,4)
Łysienie	117	34,82	6	2,13	24,58 (10,62-56,89)	<0,001	3,06 (2,6-3,7)
Męczliwość	112	33,33	87	30,85	1,12 (0,80-1,57)	0,511	40,29 (n.a.-n.a.)
Nudności	101	30,06	115	40,78	0,62 (0,45-0,87)	0,006	9,33 (5,5-31,5)
Nadwrażliwość na światło	101	30,06	10	3,55	11,69 (5,97-22,91)	<0,001	3,77 (3,1-4,7)
Biegunka	84	25,00	34	12,06	2,43 (1,57-3,76)	<0,001	7,73 (5,3-14,4)

Zdarzenie niepożądane	WEM (N=336)		DTIC (N=282)		OR (95% CI)	P	NNH (95% CI)
	N	%	n	%			
Świąd	74	22,02	4	1,42	19,63 (7,08-54,45)	<0,001	4,85 (4,0-6,3)
Ból głowy	72	21,43	26	9,22	2,69 (1,66-4,34)	<0,001	8,19 (5,6-15,0)
Nadmierne rogowacenie skóry	67	19,94	0	0,00	141,51 (8,72-2297,31)	<0,001	5,01 (4,1-6,4)
Brodawka skórna	62	18,45	0	0,00	128,64 (7,92-2090,00)	<0,001	5,42 (4,4-7,0)
Gorączka	59	17,56	25	8,87	2,19 (1,33-3,60)	0,002	11,50 (7,2-29,0)
Suchość skóry	54	16,07	3	1,06	17,81 (5,50-57,63)	<0,001	6,66 (5,2-9,2)
Zmniejszenie apetytu	53	15,77	20	7,09	2,45 (1,43-4,21)	0,001	11,52 (7,4-26,6)
Wymioty	50	14,88	67	23,76	0,56 (0,37-0,84)	0,005	11,26 (6,6-38,2)
Obrzęki obwodowe	50	14,88	13	4,61	3,62 (1,92-6,81)	<0,001	9,74 (6,8-17,4)
Bóle kończyn	45	13,39	17	6,03	2,41 (1,35-4,32)	0,003	13,58 (8,4-35,9)
Zaburzenia smaku	44	13,10	9	3,19	4,57 (2,19-9,54)	<0,001	10,10 (7,1-17,4)
Rak kolczystokomórkowy skóry	40	11,90	1	0,35	37,97 (5,19-278,09)	<0,001	8,66 (6,6-12,5)
Bóle mięśniowe	39	11,61	4	1,42	9,13 (3,22-25,87)	<0,001	9,81 (7,2-15,4)
Rumień	38	11,31	4	1,42	8,86 (3,12-25,15)	<0,001	10,11 (7,4-16,0)
Zaparcia	32	9,52	65	23,05	0,35 (0,22-0,56)	<0,001	7,39 (5,2-13,0)
Oparzenie słoneczne	31	9,23	0	0,00	58,26 (3,55-956,53)	0,004	10,84 (8,1-16,3)
Wysypka plamisto-grudkowa	29	8,63	1	0,35	26,54 (3,59-196,15)	0,001	12,08 (8,8-19,3)
Oslabienie	28	8,33	22	7,80	1,07 (0,60-1,92)	0,809	188,00 (n.a.-n.a.)
Rogowiak kolczystokomórkowy skóry	27	8,04	0	0,00	50,20 (3,05-826,87)	0,006	12,44 (9,1-19,5)
Wzrost fosfatazy alkalicznej we krwi	25	7,44	0	0,00	46,25 (2,80-763,29)	0,007	13,44 (9,8-21,6)
Rogowacenie łojotokowe	24	7,14	3	1,06	7,15 (2,13-24,02)	0,002	16,45 (11,0-32,5)
Kaszel	23	6,85	16	5,67	1,22 (0,63-2,36)	0,5514	85,36 (n.a.-n.a.)
Ból w nadbrzuszu	23	6,85	5	1,77	4,07 (1,53-10,85)	0,005	19,72 (12,2-50,9)
Ból	22	6,55	14	4,96	1,34 (0,67-2,67)	0,404	63,17 (n.a.-n.a.)
Zespół ręka-stopa	22	6,55	1	0,35	19,69 (2,64-147,01)	0,004	16,15 (11,2-28,9)
Rogowacenie słoneczne	21	6,25	9	3,19	2,02 (0,91-4,49)	0,084	32,70 (n.a.-n.a.)
Ból mięśniowo-szkieletowy	21	6,25	1	0,35	2,02 (0,91-4,49)	0,084	32,70 (n.a.-n.a.)
Zmiany skórne	21	6,25	1	0,35	18,73 (2,50-140,17)	0,0043	16,96 (11,7-31,1)
Ból pleców	20	5,95	13	4,61	1,31 (0,64-2,68)	0,461	74,49 (n.a.-n.a.)
Zawroty głowy	20	5,95	10	3,55	1,72 (0,79-3,74)	0,170	41,56 (n.a.-n.a.)
Zmniejszenie masy ciała	20	5,95	6	2,13	2,91 (1,15-7,35)	0,024	26,15 (14,6-127,3)
Duszność	19	5,65	20	7,09	0,79 (0,41-1,50)	0,466	69,57 (n.a.-n.a.)



Zdarzenie niepożądane	WEM (N=336)		DTIC (N=282)		OR (95% CI)	p	NNH (95% CI)
	N	%	n	%			
Bezsensowność	19	5,65	12	4,26	1,35 (0,64-2,83)	0,429	71,46 (n.a.-n.a.)
Ból brzucha	19	5,65	12	4,26	1,35 (0,64-2,83)	0,429	71,46 (n.a.-n.a.)
Neutropenia	2	0,60	32	11,35	0,05 (0,01-0,20)	<0,001	9,30 (6,9-14,4)

Zgodnie z badaniem BRIM-3 ocena bezpieczeństwa wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC:

- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nowotworu kolczystokomórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia: OR=37,97 (95%CI: 5,19-278,09; p<0,001); NNH=8,66 (95%CI: 6,63-12,47),
- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia rogowia kolczystokomórkowego o 3. stopniu nasilenia: OR=36,60 (95%CI: 2,20-607,87; p=0,012); NNH=16,80 (95%CI: 11,79-29,22),
- istotnie statystycznie częściej powoduje ból stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=61,09 (95%CI: 8,41-443,87; p<0,001); NNH=5,71 (95%CI: 4,62-7,49) i OR=4,74 (95%CI: 1,04-21,56; p=0,044); NNH=38,99 (95%CI: 21,26-235,55),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie wysypki o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=62,36 (95%CI: 3,80-1022,65; p=0,004); NNH=10,18 (95%CI: 7,69-15,06) i OR=52,20 (95%CI: 3,17-858,97; p=0,006); NNH=12,00 (95%CI: 8,86-18,59),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie świądu o 2. stopniu nasilenia: OR=34,70 (95%CI: 2,09-577,38; p=0,013); NNH=17,68 (95%CI: 12,31-31,40),
- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nadmiernego rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia: OR=30,95 (95%CI: 1,85-516,98; p=0,017); NNH=19,76 (95%CI: 13,51-36,82),
- istotnie statystycznie częściej powoduje biegunki o 2. stopniu nasilenia: OR=3,48 (95%CI: 1,15-10,52; p=0,028); NNH=29,91 (95%CI: 16,65-146,90),
- istotnie statystycznie częściej powoduje łysienie o 2. stopniu nasilenia: OR=48,22 (95%CI: 2,92-794,97; p=0,007); NNH=12,92 (95%CI: 9,44-20,49),
- istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=0,03 (95%CI: 0,002-0,43; p=0,011); NNH=18,80 (95%CI: 12,60-37,04) i OR=0,10 (95%CI: 0,01-0,82; p=0,032); NNH=39,38 (95%CI: 21,92-193,86),
- jest związane z porównywalną częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: mdłości (2. i 3. stopień), wymioty (2. i 3. stopień) oraz męczliwość (2. i 3. stopień).

Źródło: Zał. 2

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Autorzy AEK wnioskodawcy przeprowadzili przegląd stron internetowych następujących agencji rządowych:

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*),
- Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

W wyniku tego przeglądu nie odnaleziono dokumentów zawierających informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

W AEK przedstawiono natomiast zestawienia liczby przypadków zgłoszeń działań niepożądanych w trakcie i po dopuszczeniu danego leku do obrotu na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EudraVigilance). Zgodnie z danymi do sierpnia 2012 r. liczba zgłoszonych indywidualnych przypadków wyniosła 576.

Źródło: Zał. 2

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym, do którego włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie porównujące *head-to-head*, skuteczność i bezpieczeństwo WEM i DTIC (BRIM-3, Chapman 2011).

W AEK przedstawiono również wyniki badań klinicznych I i II fazy, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF **wcześniej leczonych (II linia leczenia)**.

Ocena skuteczności przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC powoduje:

- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001),
- zwiększa do 84% (95%CI: 78-89) prawdopodobieństwo przeżycia w grupie otrzymujących WEM w porównaniu do 64% (95%CI: 56-73) w grupie otrzymującej DTIC,
- wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) do 5,3 miesiąca, względem 1,6 miesiąca w grupie DTIC,
- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) HR=0,26 (95%CI: 0,20-0,33; p<0,001),
- istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, ocenianej wg kryteriów RECIST OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80),
- skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi do 1,45 miesiąca w porównaniu do 2,7 miesiąca w grupie DTIC.

Zgodnie z wynikami badania BRIM-3 ocena bezpieczeństwa wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC:

- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nowotworu kolczystokomórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia: OR=37,97 (95%CI: 5,19-278,09; p<0,001); NNH=8,66 (95%CI: 6,63-12,47),
- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia rogowiatka kolczystokomórkowego o 3. stopniu nasilenia: OR=36,60 (95%CI: 2,20-607,87; p=0,012); NNH=16,80 (95%CI: 11,79-29,22),
- istotnie statystycznie częściej powoduje ból stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=61,09 (95%CI: 8,41-443,87; p<0,001); NNH=5,71 (95%CI: 4,62-7,49) i OR=4,74 (95%CI: 1,04-21,56; p=0,044); NNH=38,99 (95%CI: 21,26-235,55),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie wysypki o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=62,36 (95%CI: 3,80-1022,65; p=0,004); NNH=10,18 (95%CI: 7,69-15,06) i OR=52,20 (95%CI: 3,17-858,97; p=0,006); NNH=12,00 (95%CI: 8,86-18,59),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie świądu o 2. stopniu nasilenia: OR=34,70 (95%CI: 2,09-577,38; p=0,013); NNH=17,68 (95%CI: 12,31-31,40),
- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nadmiernego rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia: OR=30,95 (95%CI: 1,85-516,98; p=0,017); NNH=19,76 (95%CI: 13,51-36,82),
- istotnie statystycznie częściej powoduje biegunki o 2. stopniu nasilenia: OR=3,48 (95%CI: 1,15-10,52; p=0,028); NNH=29,91 (95%CI: 16,65-146,90),
- istotnie statystycznie częściej powoduje łysienie o 2. stopniu nasilenia: OR=48,22 (95%CI: 2,92-794,97; p=0,007); NNH=12,92 (95%CI: 9,44-20,49),
- istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=0,03 (95%CI: 0,002-0,43; p=0,011); NNH=18,80 (95%CI: 12,60-37,04) i OR=0,10 (95%CI: 0,01-0,82; p=0,032); NNH=39,38 (95%CI: 21,92-193,86),
- jest związane z porównywalną częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: mdłości (2. i 3. stopień), wymioty (2. i 3. stopień) oraz męczliwość (2. i 3. stopień).

Zgodnie z ChPL do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych po zastosowaniu WEM należały: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano również przypadki raka kolczystokomórkowego skóry.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
ERG NICE 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Wielka Brytania	WEM vs DTIC Chorzy na przerzutowego, nieresekcyjnego czerniaka, z mutacją BRAF V 600	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa); Horyzont dożywności Perspektywa płatnika publicznego; Model wykonano w oparciu o najnowsze wyniki badania <i>BRIM-3</i> z lutego 2012 r.  Raport weryfikacyjny HTA z wynikami przeglądu systematycznego literatury wykonany przez ERG; wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono na podstawie zmodyfikowanego modelu wnioskodawcy.	W podstawowym wariancie analizy wnioskodawcy (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka) po uwzględnieniu niektórych z zastrzeżeń ERG ICUR wyniósł 51 764 £.  Grupa ERG zgłosiła liczne zastrzeżenia dotyczące metodyki przeprowadzonej analizy, szczególnie zwrócono uwagę na niepewność związaną z modelowaniem przeżycia całkowitego chorych.
pCODR 2012 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Kanada	WEM vs DTIC w I linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF V 600 WEM vs IPI w II linii leczenia chorych	Analiza użyteczności kosztów oraz kosztów-efektywności dla porównania WEM z DTIC;  Analiza minimalizacji kosztów dla porównania WEM z IPI w II linii leczenia chorych na czerniaka; Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania <i>BRIM-2</i> Horyzont czasowy 7 miesięcy leczenia WEM oraz 4 cykle terapii IPI.  Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	W wyn ku oceny raportu przez EGP oszacowano, że inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosił od ok. 227 571 do 279 433 \$/QALY, a w przypadku analizy kosztów-efektywności ICER równy był od 171 425 do 247 785 \$/LYG.  W wyn ku analizie minimalizacji kosztów wykazano, że terapia WEM generuje koszty równe ok. 78 187 \$, podczas gdy całkowity koszt leczenia IPI wynosił ok. 118 000 \$.

ERG - Evidence Review Group

pCODR – pan-Canadian Oncology Drug Review

EGP – Economic Guidance Panel

Zgodnie z wynikami raportu ERG 2012, wykonanym w celu wydania rekomendacji refundacyjnej NICE, inkrementalny koszt za uzyskany rok życia skorygowany o jakość dla porównania terapii WEM z DTIC wyniósł ok 52 tys. £ (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka). Koszt ten był wyższy niż próg opłacalności przyjęty w warunkach brytyjskich na poziomie 20-30 tys. £ za QALY. Jednocześnie, w raporcie ERG 2012 podkreślono, że oszacowania przeprowadzone w analizie wnioskodawcy obarczone są niepewnością, szczególnie w zakresie metodyki modelowania długoterminowego przeżycia całkowitego chorych na czerniaka. Warto podkreślić, że w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wykorzystane zostały najnowsze dane z lutego 2012 r. dla badania *BRIM-3*.

Wyniki raportu pCODR 2012 wskazują, że koszt za zyskany rok życia skorygowany o jakość dla porównania WEM z DTIC wynosi od ok. 227 571 do 279 433 \$. W przypadku analizy kosztów-efektywności koszt za zyskany rok życia wynosił od 171 425 do 247 785 \$. Oryginalny model wnioskodawcy zmodyfikowany został przez EGP o koszt przeprowadzenia testu genetycznego na obecność mutacji oraz uwzględnienie braku różnic pomiędzy WEM i DTIC w przeżyciu całkowitym chorych po progresji choroby. Uwzględniono ekstrapolację dodatkowego efektu zdrowotnego w wyniku terapii WEM w okresie 5 lat. W przypadku analizy minimalizacji kosztów wykazano, że terapia WEM generuje koszty równe ok. 78 187 \$, podczas gdy całkowity koszt leczenia IPI wynosił ok. 118 000 \$ (uwzględnione zostały wyłącznie koszty leków). Zwrócono uwagę na ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych danych, ze względu na brak możliwości wykonania pełnej analizy kosztów-efektywności porównującej terapię WEM z IPI.

Źródła: ERG NICE 2012, pCODR 2012

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena kosztów-konsekwencji, kosztów-efektywności oraz kosztów-żyteczności stosowania wemurafenibu (WEM) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF V600 w [REDACTED].

### Technika analityczna

[REDACTED]

- analiza kosztów-żyteczności, w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (koszt uzyskania 1 QALYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności ICUR);
- analiza kosztów-efektywności, w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia (koszt uzyskania 1 LYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności ICER);

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy zaprezentowano w dwóch wariantach: uwzględniającym instrument podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia tego instrumentu.

### Porównywane interwencje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Horyzont czasowy

[REDACTED]

[REDACTED]

### Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- perspektywa wspólna: NFZ+pacjent.

### Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Efektywność kliniczna

W przypadku porównania WEM [REDACTED] uwzględniono następujące wskaźniki efektywności klinicznej:

- przeżycie całkowite,
- czas wolny od progresji choroby (PFS);
- działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym;
- jakość życia.

Uwzględniono również śmiertelność chorych określoną w oparciu o tablice trwania życia dla populacji generalnej w Polsce.

### Dyskontowanie

- analiza podstawowa: 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych;
- analiza wrażliwości: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

### Model

W analizie wnioskodawcy obliczenia dla porównania WEM ██████████ przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa z korektą połowy cyklu. Oryginalny model ekonomiczny został opracowany dla warunków brytyjskich, a następnie zaadoptowany do warunków polskich. Model wnioskodawcy, dostarczony do Agencji sporządzony został w formie skoroszytu kalkulacyjnego (Microsoft Office Excel z wykorzystaniem makr).

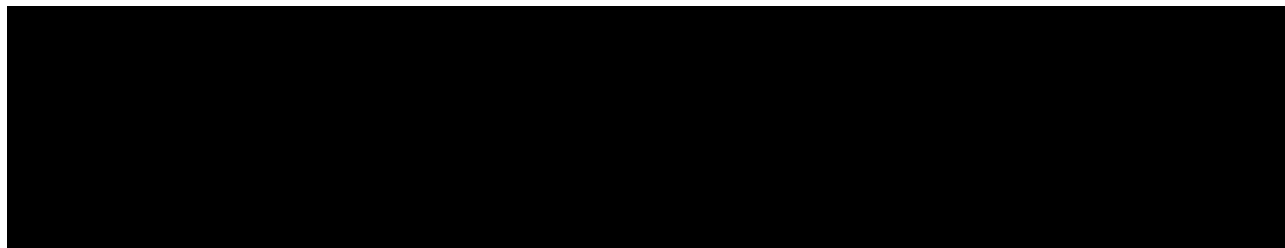
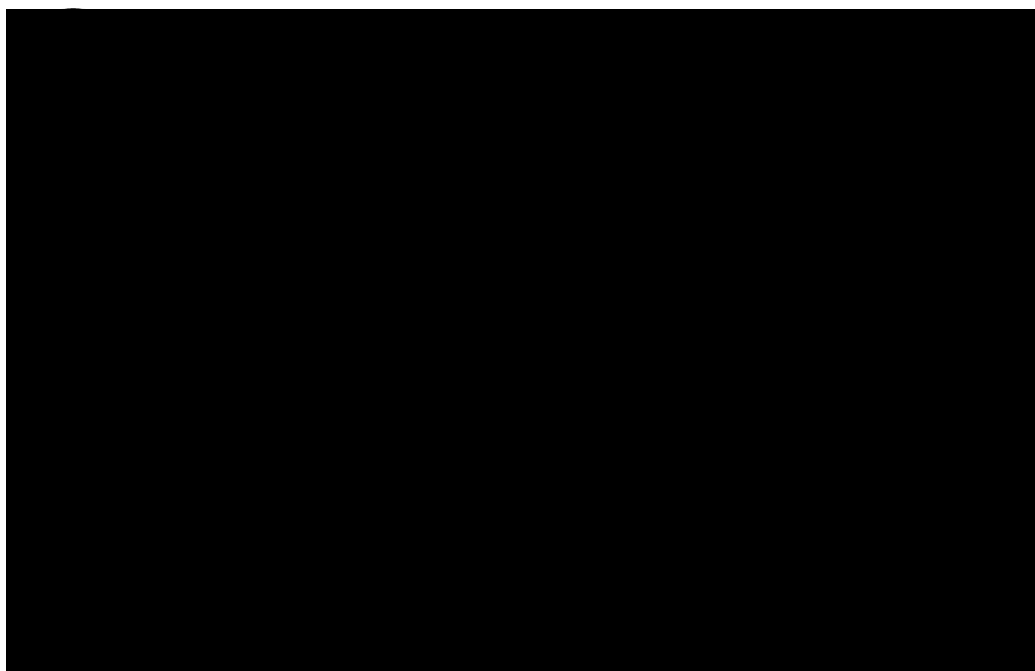
Horyzont czasowy analizy podzielono na jednotygodniowe cykle.

W ramach analizy podstawowej przeprowadzono modelowanie deterministyczne, a w wielokierunkowej analizie wrażliwości wykorzystano modelowanie probabilistyczne.

Modelowano przebieg choroby od rozpoczęcia terapii ██████████ do zgonu chorego z uwzględnieniem następujących stanów klinicznych: brak progresji choroby, progresja choroby oraz zgon pacjenta.

Schematyczna struktura modelu wnioskodawcy przedstawiona została na poniższym rysunku.

██████████



<sup>6</sup> W badaniu uczestniczyli chorzy na zaawansowanego czerniaka w stopniu IIIC lub IV; DTIC w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> p.c. otrzymało 385 pacjentów przez maksymalnie 8 cykli (24 tygodnie).

<sup>7</sup> W badaniu uczestniczyło 1 038 chorych na zaawansowanego czerniaka w stopniu IV; okres obserwacji wynosił co najmniej 5 lat.





+			
+			

[Redacted text block]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zdaniem Agencji niedostatecznie uargumentowano odrzucenie innych komparatorów rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej i finansowanych przez NFZ.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak/Nie	W przypadku porównania WEM [redacted] – brak uwag. W przypadku porównania WEM [redacted]
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Brak uwag.



Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak/Nie	W przypadku porównania WEM [REDACTED] dodatkowy efekt zdrowotny w postaci wydłużonego czasu PFS oraz OS wykazano w analizie klinicznej. W przypadku porównania WEM [REDACTED]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	[REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?/Nie	[REDACTED]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	[REDACTED]

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

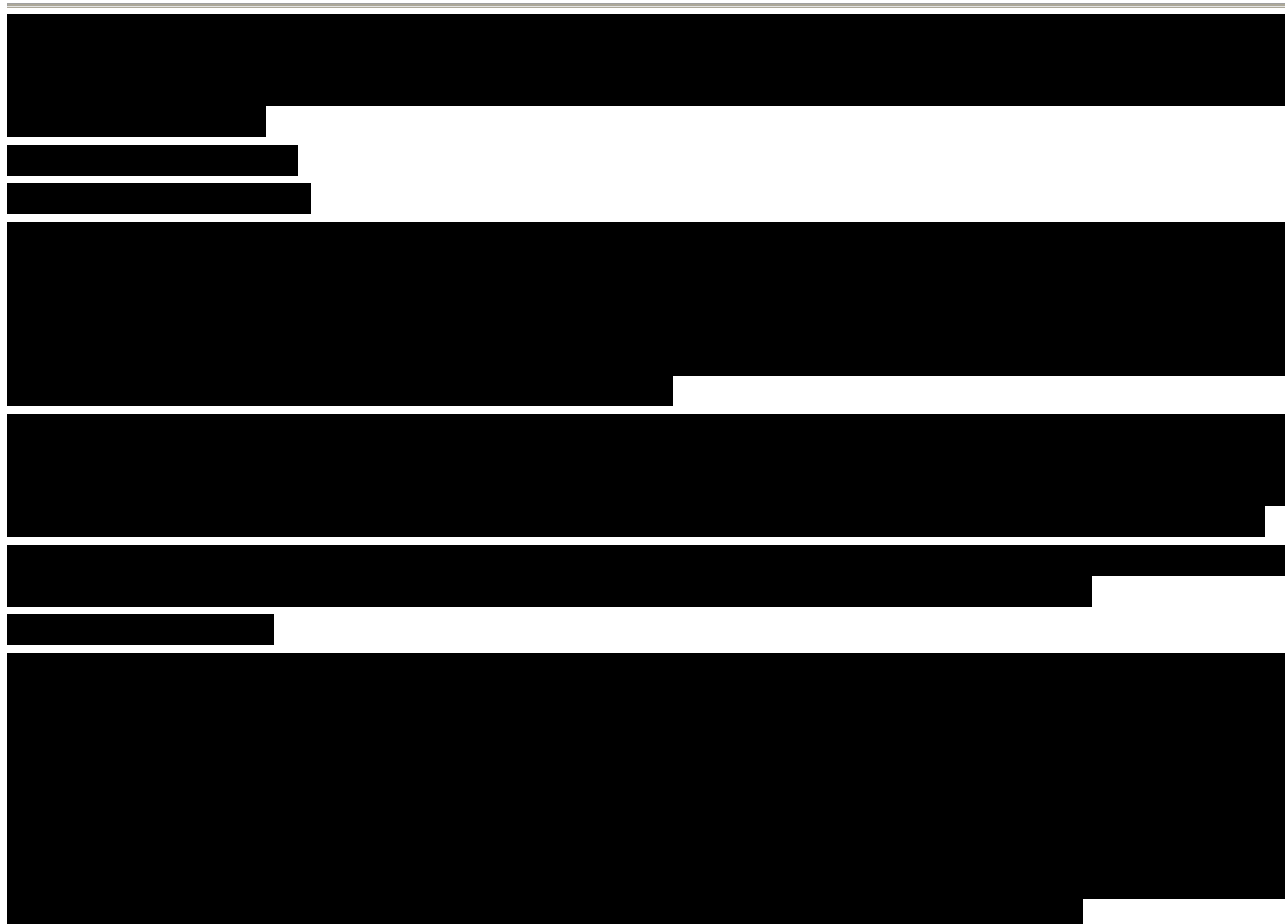
„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację

### Ocena analizy minimalizacji kosztów dla porównania WEM z IPI

Poniżej przedstawiono ocenę analizy wnioskodawcy z zaznaczeniem ograniczeń oraz przyjętych w analizie założeń.

[REDACTED]

[REDACTED]



#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono sprawdzenie otrzymanego skrótytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- weryfikacji wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej weryfikacji zidentyfikowano błędy w skrótycie kalkulacyjnym w arkuszu VemAUC w kolumnie H oraz I od wiersza 1047 do ostatniego, a także w kolumnach U, V, W w wierszu 1567.

Poniżej przedstawiono ocenę analizy wnioskodawcy z zaznaczeniem ograniczeń oraz przyjętych założeń.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>9</sup> Uwzględniono wyniki badania BRIM-3 do 10 miesiąca, wyniki badania *Robert 2012* dla przedziału od 10 do 45 miesiąca; a w dalszym okresie wyniki badanie *Xing 2010* oraz dane o przeżyciu populacji generalnej w Polsce na podstawie informacji z GUS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **(-) Analiza wrażliwości**

Wnioskodawca przedstawił wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: jednokierunkowej i scenariuszowej (wykonano również analizę probabilistyczną wielokierunkową). Zwrócono jednak uwagę, że żadne z analiz nie przedstawiały wyników dla parametrów, które w największym stopniu obarczone były niepewnością i wpływały na wyniki końcowe analizy.

[REDACTED]

### **4.5. Wyniki analizy ekonomicznej**

#### **4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Wynik deterministycznej analizy wrażliwości testującej alternatywne scenariusze przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

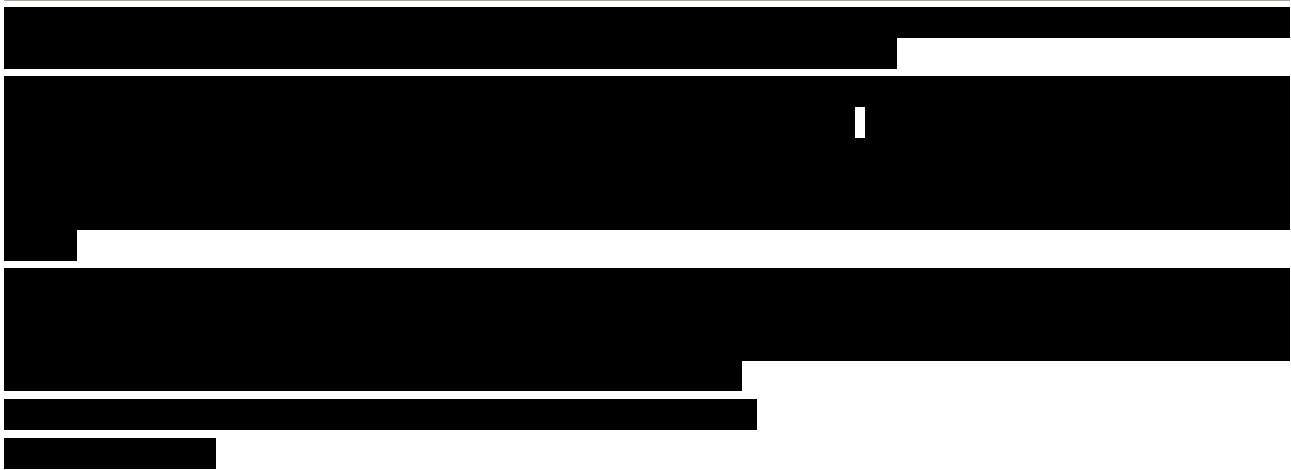
[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania wemurafenibu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V 600. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania [REDACTED]

[REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

[REDACTED]

[REDACTED]

W trakcie przeprowadzonej przez Agencję weryfikacji modelu, przyjętych założeń oraz danych wejściowych do analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano kilka błędów w formułach oraz liczne zastrzeżenia, które wpływają na jakość modelowania i uzyskane wyniki.

[Redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania wemurafenibu (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w I i II linii leczenia.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

#### Horyzont czasowy

2 lata (2013 – 2014)

#### Kluczowe założenia

[Redacted]

#### Koszty

[Redacted]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted text block]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	[Redacted comment]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	W analizie wnioskodawcy przyjęto 2 letni horyzont czasowy, zakładając przy tym, że w relatywnie krótkim czasie wnioskowana technologii medyczna stosowana będzie w całej populacji docelowej. Należy przy tym jednak zauważyć, że WEM stosowany będzie u chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność mutacji BRAF V600. [Redacted comment]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	[Redacted comment]

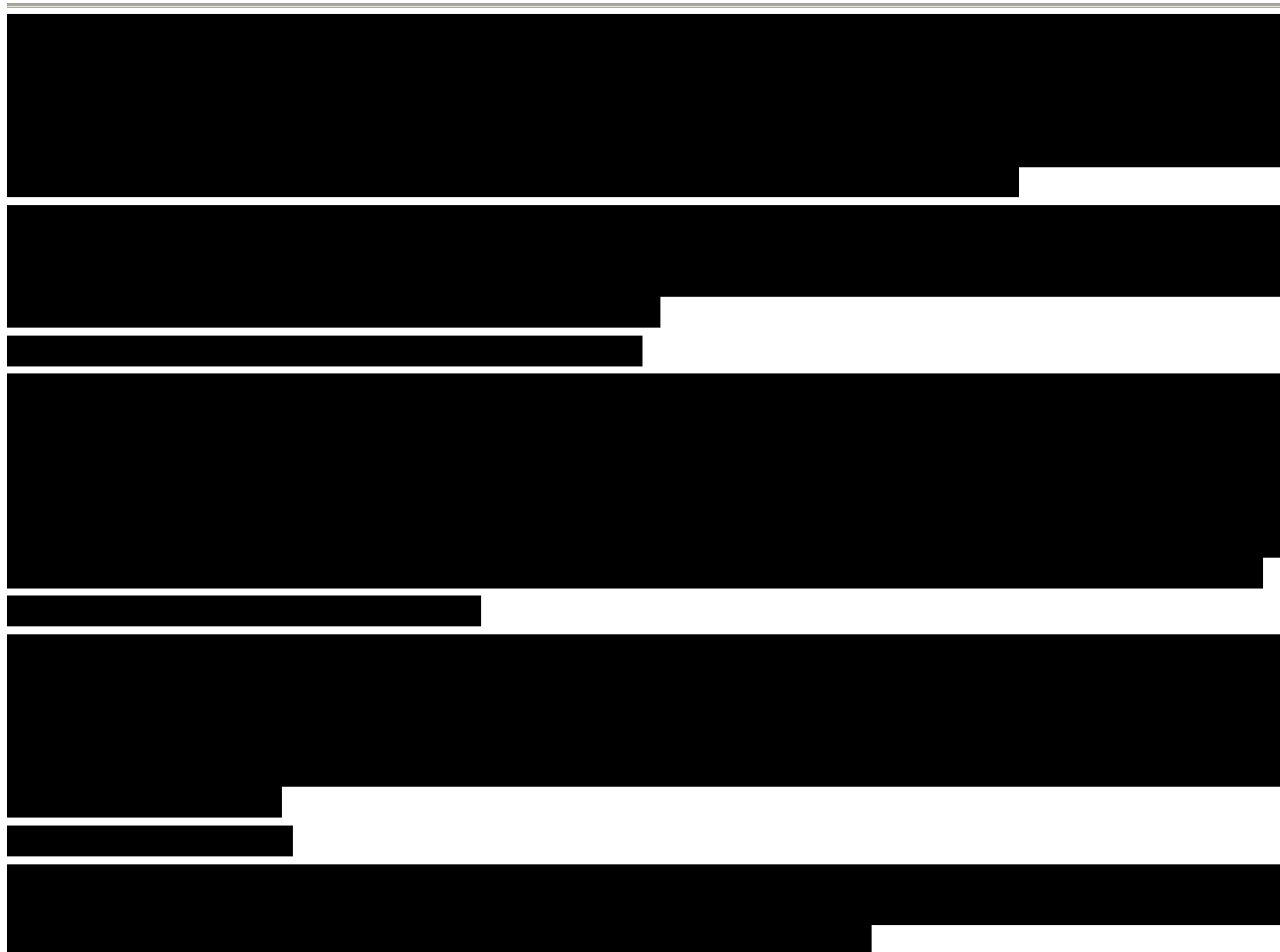
Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nie	[REDAKTOWANE]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	n/d
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Przyjęto, że lek wydawany będzie chorym bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Uwzględniono, że WEM refundowany będzie w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej – brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	[REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie	Nie rozważano kwot zwrotu, mogących wystąpić w przypadku przekroczenia całkowitego budżetu NFZ na refundację zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji. Wnioskodawca przedstawił jednocześnie propozycję instrumentu podziału ryzyka (RSS).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Nie	Pozostałe uwagi Agencji do analizy wpływu na budżet przedstawiono pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?		

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” lub „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

n/d – nie dotyczy

Poniżej przedstawiono uwagi Agencji dotyczące zidentyfikowanych niepewnych założeń z analizy wpływu na budżet.

[REDAKTOWANE]

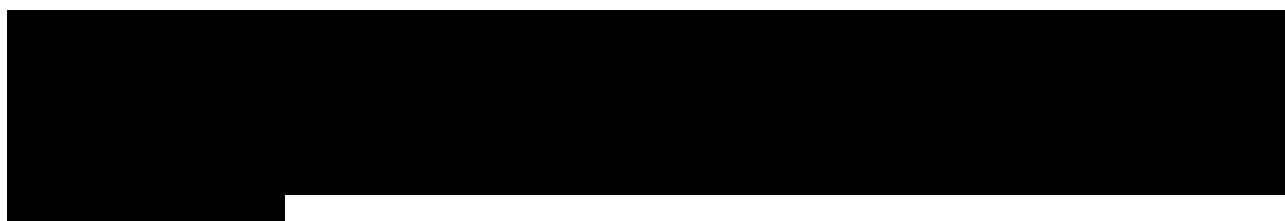


### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	██████████		
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	██████████		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	█		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████



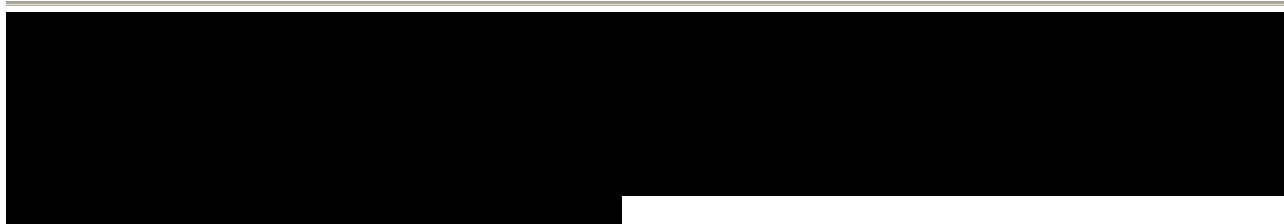


Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

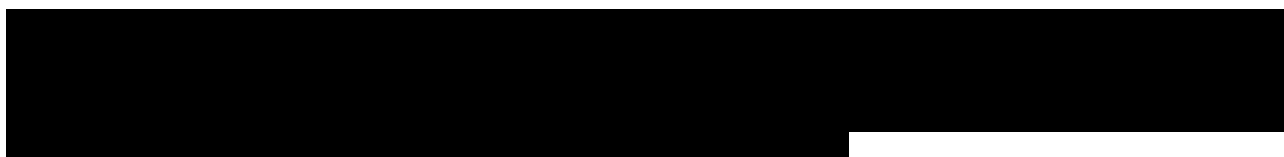


Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, wariant bez RSS

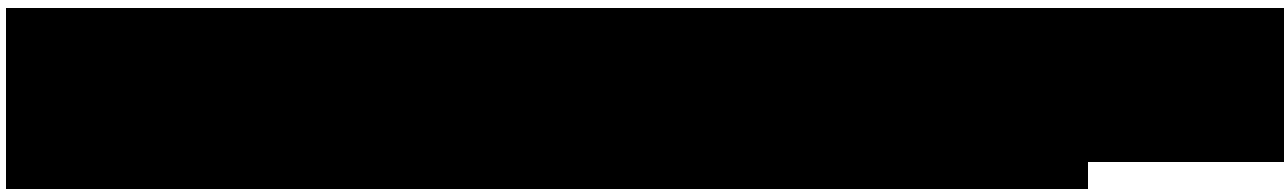


Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, wariant z RSS






[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

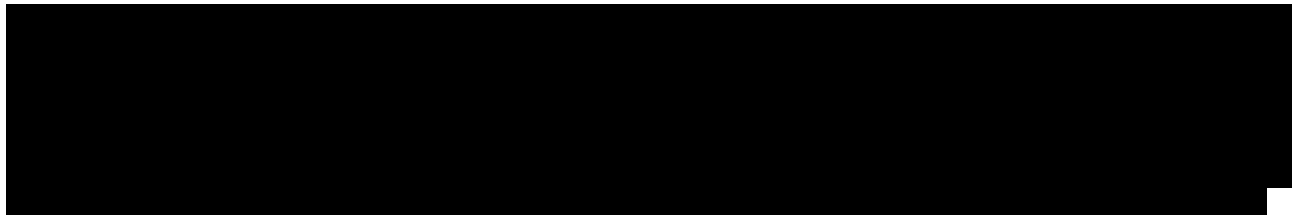
W związku z zastrzeżeniami Agencji w zakresie oszacowań analizy wpływu na budżet analitycy Agencji przeprowadzili korygujące obliczenia własne z wykorzystaniem oryginalnego kalkulatora wnioskodawcy.

Zmieniono przy tym:

[Redacted text block]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet po korekcie obliczeń przeprowadzonych przez Agencję: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

<b>Scenariusz istniejący</b>							
Bez RSS	<b>Scenariusz istniejący</b>						
	<b>Scenariusz istniejący</b>						
Z RSS	<b>Scenariusz istniejący</b>						
	<b>Scenariusz istniejący</b>						



#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją WEM w I oraz II linii terapii chorych na czerniaka. Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres od 2013-2014 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci do których AOTM wystąpiła z prośbą o przekazanie swojego stanowiska nie zgłosili uwag do projektu programu.

Dużym zastrzeżeniem w kontekście zapisów uzgodnionego programu lekowego jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności uzasadniających zastosowanie WEM w grupie pacjentów wcześniej leczonych (II linia).

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny AEK oparta jest na jednym badaniu RCT przeprowadzonym w grupie pacjentów **wcześniej nie leczonych (I linia)** – dopuszczalna była jedynie wcześniej pomocnicza immunoterapia (ryc. 1 selekcja badań włączonych do opracowania str. 17 AEK, kryteria włączenia Aneks 4).

W AEK przedstawiono wyniki badań klinicznych I i II fazy, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria te spełniła jedynie publikacja badania BRIM-3), dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF **wcześniej leczonych**. Należy jednak zauważyć, że są to badania jednoramienne, o małej liczbie pacjentów, a więc badania o małej wiarygodności. Dodatkowo celem badania BRIM-1 było ustalenie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki WEM. Nie mając porównania z innymi interwencjami trudno wypowiedzieć się na temat skuteczności wnioskowanej technologii w kolejnej linii leczenia.

Z kryteriów kwalifikacji uzgodnionego projektu wynika, że do programu będą włączeni wszyscy pacjenci zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni.

W części dotyczącej schematu dawkowania leku w programie należy poprawić liczbę tabletek przyjmowanych przez pacjenta w trakcie 28 dniowej terapii. Powinno być 224 tabletki a nie 112 (8 tabl. dziennie przez 28 dni daje 224 tabletki).

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2013 (USA)	Czerniak	Panel ekspertów	Terapia preferowana w leczeniu choroby zaawansowanej lub z przerzutami u pacjentów z mutacją BRAF. Zaleca się regularne oceny dermatologiczne (duże ryzyko raka skóry).
NCI 2012 (USA)	Czerniak	Panel ekspertów	U pacjentów z chorobą nieoperacyjną bądź z przerzutami, z mutacją BRAF. Nie zaleca się stosować u pacjentów z BRAF typu dzikiego.
EDF, EADO, EORTC 2012 (Europa)	Czerniak	Panel ekspertów	W leczeniu choroby w stadium przerzutowym, z mutacją BRAF.
AHS 2012 (Kanada)	Czerniak nieoperacyjny bądź z przerzutami	Przegląd systematyczny literatury	I linia leczenia u pacjentów z mutacją BRAF, nienadających się do leczenia ipilimumabem z chorobą objawową
ESMO 2012	Czerniak	Prace multidyscyplinarnego zespołu	I linia leczenia choroby z przerzutami, objawowej, z mutacją BRAF
Prescrire 2012 (Francja)	Wemurafenib – czerniak w stadium z przerzutami	Przegląd systematyczny literatury	W praktyce, stosowanie wemurafenibu nie w każdym przypadku może być uzasadnione, gdy pacjenci nie uczestniczą w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych.
RACGP 2012 (Australia)	Czerniak	Brak danych	Leczenie stadium przerzutowego choroby

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2012 (Szkocja)	Monoterapia u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (I linia)	<b>Zalecenia:</b> Rekomendacja NEGATYWNA <b>Uzasadnienie:</b> Przedstawiona analiza ekonomiczna była zbyt niepewna a uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie było wystarczające
NCPE 2012 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (I linia)	<b>Zalecenia:</b> Rekomendacja NEGATYWNA <b>Uzasadnienie:</b> Wemurafenib (Zelboraf) nie jest kosztowo efektywny w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (w porównaniu z dakarbazyną)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2012* (Wlk. Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600, wcześniej nieleczonych (I linia)	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja POZYTYWNA (warunkowa) Wemurafenib jest rekomendowany jako opcja leczenia pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 pod warunkiem uzyskania ceny wynikającej z ustalonych instrumentów dzielenia ryzyka <u>Uzasadnienie:</u> Wemurafenib jest nową, wysoce skuteczną terapią w obszarze niezaspokojonej potrzeby medycznej, ma nowatorski mechanizm działania, jest terapią celowaną, jest podawany doustnie, wydłuża przeżycie a także spełnia kryteria terapii „kresu życia”. Połączona wartość tych czynników sprawia iż leczenie wemurafenibem można uznać za wykorzystanie dostępnych środków w sposób efektywny kosztowo
HAS 2012 (Francja)	Monoterapia u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (I i II linia)	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja POZYTYWNA <u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna jest umiarkowana. Wpływa na to poprawa czasu przeżycia całkowitego i bez progresji (w por. z dakarbazyną), zwiększone ryzyko nowotworów skóry, charakter leku (terapia celowana).

\* FAD (Final Appraisal Determination)

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące wemurafenibu w leczeniu czerniaka w stadium zaawansowanym lub z przerzutami z potwierdzoną mutacją BRAF - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	x			Zaleca się regularne oceny dermatologiczne (ryzyko raka skóry)
	USA	NCI 2012	x			Nie zaleca się stosować u pacjentów z BRAF typu dzikiego
	Europa	EDF, EADO, EORTC 2012	x			Choroba z przerzutami
	Kanada	AHS 2012		x		I linia, pacjenci nienadający się do leczenia ipilimumabem, choroba objawowa
	Australia	RACGP 2012	x			Choroba z przerzutami
	Francja	Prescrire 2012				Brak jednoznacznej rekomendacji
	Europa	ESMO 2012		x		I linia, choroba z przerzutami, objawowa
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2012			x	I linia. Nie jest efektywny kosztowo, duża niepewność wyników
	Irlandia	NCPE 2012			x	I linia. Nie jest efektywny kosztowo
	Wlk. Brytania	NICE 2012		x		I linia. Tylko w przypadku obowiązywania RSS
	Francja	HAS 2012	x			I i II linia

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


\*ceny przeliczone w złotych polskich po średnim kursie NBP z miesiąca poprzedzającego miesiąc złożenia wniosku (15.06.2012 r. data pisma przekazującego wniosek)


[Redacted text block]

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

<sup>10</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>).

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania WEM w czerniaku zaawansowanym

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Stosowanie wemurafenibu może być – teoretycznie – rozważane w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV lub IIIC – uogólnienie nowotworu lub zaawansowanie miejscowe bez możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym) u chorych z obecnością mutacji w genie BRAF.</p> <p>W przypadku zastosowania wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie BRAF uzasadnienie stanowią wyniki badania III fazy (Chapman i wsp. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516), w którym wemurafenib porównano do dakarbazyny i wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 3,7 miesiąca (5,3 miesiąca wobec 1,6 miesiąca – zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 74%);</li> <li>- znamienne zwiększenie wskaźn ka przeżycia po 6-miesięcznej obserwacji o 20% (84% wobec 64% – zmniejszenie ryzyka zgonu o 63%);</li> <li>- znamienne zwiększenie wskaźn ka obiektywnych odpowiedzi o 43% (48% wobec 5%).</li> </ul> <p>Wymienione obserwacje zostały potwierdzone w aktualizacji wyników badania (Chapman i wsp. J Clin Oncol 2012; 30: a8502 – doniesienie zjazdowe podczas ASCO Annual Meeting 2012) – znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5,3 miesiąca (6,9 miesiąca wobec 1,6 miesiąca – zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 63%);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znamienne zwiększenie wskaźn ka przeżycia całkowitego o 3,3 miesiąca (13,6 miesiąca wobec 10,3 miesiąca – zmniejszenie ryzyka zgonu o 24%);</li> <li>- znamienne zwiększenie wskaźn ka obiektywnych odpowiedzi o 48% (57% wobec 9%).</li> </ul> <p>Wyniki analizy przedstawione w 2012 roku wykazały dodatkowo, że znamienne korzyści odnosili chorzy w stopniach zaawansowania IV (M1a, M1b i M1c), natomiast znamienne różnica – w porównaniu do dakarbazyny – nie dotyczyła chorych w stopniu zaawansowania IIIc.</p> <p>Wartość wemurafenibu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie BRAF została oceniona jedynie w badaniu II fazy bez losowego doboru (Sosman i wsp. N Engl J Med 2012; 366: 707-714), którego wyniki nie stanowią naukowego dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności.</p>	<p>Wartość wyników badania z zastosowaniem wemurafenibu w I linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie BRAF (Chapman i wsp. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516) zmniejszają zastrzeżenia na temat prawidłowości przyjętej metodyki. Chorzy byli losowo kwalifikowani do leczenia wemurafenibem lub dakarbazyną, przy czym badania nie prowadzono z zastosowaniem metody „podwójnie ślepej próby”. W porównywanych grupach chorych odnotowano znaczną różnicę pod względem liczby chorych, którzy nie otrzymali przynajmniej jednej dawki leku (grupa leczonych wemurafenibem – 2, grupa leczonych dakarbazyną – 48, co stanowiło 14% chorych w kontrolnym ramieniu badania). Utrata chorych w ramieniu kontrolnym badania – najprawdopodobniej wskutek nieprawidłowości procesu randomizacji (brak „zaślepienia”) – może stanowić przyczynę niepewności wobec wiarygodności uzyskanych wyników. Głównym celem badania było – początkowo – porównanie czasu przeżycia ogólnego, ale – w trakcie badania – dokonano zmiany protokołu i przyjęto tzw. skojarzone punkty pierwszorzędowe (tzn. czas przeżycia ogólnego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby). Czas przeżycia ogólnego oceniono u 672 chorych, natomiast czas przeżycia wolnego od progresji choroby określono u 549 chorych (różnica związana z oceną wskaźn ka przeżycia wolnego od progresji choroby w chwili prowadzenia okresowej analizy przeżycia ogólnego). Wątpliwości w zakresie wyników badania są związane z brakiem przedstawienia mediany czasu przeżycia ogólnego oraz stosunkowo krótkim okresem obserwacji, co skutkuje niską liczbą zgonów (około 17% chorych poddanych randomizacji). Ocenę częstości i stopnia nasilenia niepożądanych działań przeprowadzono u 618 chorych (92% ogólnej populacji). Zwraca uwagę fakt konieczności obniżenia dawki wemurafenibu u 38% chorych oraz rozwinięcie raka lub rogowiaaka kolczystokomórkowego u 61 chorych (18% leczonych wemurafenibem). Korzyści odnotowane w cytowanym badaniu – względna redukcja ryzyka zgonu o 63% oraz względna redukcja ryzyka zgonu i progresji choroby o 74% (statystyczna znamienność w obu przypadkach) – należy rozpatrywać w zestawieniu z wymienionymi wyżej zastrzeżeniami z zakresu prawidłowości metodyki badania (szczególnie – brak zastosowania oceny w warunkach „podwójnie ślepej próby”) oraz faktu stosunkowo częstego występowania niepożądanych działań.</p> <p>Wartość WEM w drugiej linii leczenia chorych na</p>	<p>Finansowanie wemurafenibu stosowanego w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV – uogólnienie nowotworu) u chorych z obecnością mutacji w genie BRAF w stopniu zaawansowania IV i bez przerzutów ośrodkowym układzie nerwowym należy rozważyć po przeprowadzeniu analizy efektywności kosztowej. W analizie należy uwzględnić większą toksyczność wemurafenibu w porównaniu do dakarbazyny oraz zastrzeżenia odnoszące się do metodyki badania III fazy (Chapman i wsp. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516) wymienione w punkcie nr 1b.</p> <p>Finansowanie wemurafenibu stosowanego w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stopnie zaawansowania IV lub IIIC – uogólnienie nowotworu lub zaawansowanie miejscowe bez możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym) chorych z obecnością mutacji w genie BRAF nie jest uzasadnione.</p>




Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie BRAF została oceniona jedynie w badaniu II fazy bez losowego doboru (Sosman i wsp. N Engl J Med 2012; 366: 707-714), którego wyniki nie stanowią naukowego dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności.	
[redacted]	<p>1. Rokowanie chorych na zaawansowanego/przerzutowego czerniaka jest niepomyślne. Nadal w fazie rozsiewu jest to choroba nieuleczalna. Mediana przeżyć chorych leczonych standardowo z wykorzystaniem chemioterapii dakarbazyną (DTIC) wynosi od 5,6 do 7,8 miesięcy<sup>11</sup> (1-4).</p> <p>2. W przerzutowym czerniaku występowanie mutacji BRAF może być negatywnym czynnikiem prognostycznym i przeżycia chorych z mutacją BRAF są jeszcze krótsze (5).</p> <p>3. Wemurafenib jest pierwszym zarejestrowanym lekiem, którego stosowanie wydłużyło medianę przeżycia (OS) chorych z mutacją BRAF (redukcja ryzyka zgonu o 63%; HR 0,37) w stosunku do DTIC. Obiektywną odpowiedź na leczenie wemurafenibem uzyskano u 48% - 53% chorych (odpowiednio w pierwszej i drugiej linii leczenia) w porównaniu do 5% chorych otrzymujących DTIC. Korzyści terapeutyczne (stabilizacja i obiektywna odpowiedź) odnotowano u około 90% chorych otrzymujących wemurafenib (6,7).</p> <p>4. Skuteczność wemurafenibu jest niezależna od linii terapii. W badaniu z zastosowaniem wemurafenibu w drugiej linii mediana przeżycia całkowitego wyniosła 15,9 miesiąca, a przeżycia 6, 12 i 18 miesięcy wyniosły odpowiednio 77%, 58% i 43%. Są to najlepsze z dotąd publikowanych długotrwałe przeżycia chorych na czerniaka.</p> <p>5. Wysoka skuteczność wemurafenibu wynika z właściwego doboru chorych (personalizacji leczenia) za pomocą czynnika predykcyjnego – aktywujących mutacji BRAF. Stosowanie wemurafenibu jest ograniczone do chorych z mutacją BRAF (średnio ok. 50% chorych; u młodych pacjentów mutacja występuje u 80%, a u chorych w podeszłym wieku w 20%).</p>	Z medycznego punktu widzenia nie ma powodów, które uzasadniałyby nie finansowanie wnioskowanej terapii	<p>1. Terapia wemurafenibem powinna być finansowana ze środków publicznych, jako obecnie jedyne zarejestrowane leczenie o udokumentowanym wpływie na przeżycia całkowite chorych niezależnie od linii leczenia. Dla tej terapii określono bardzo silny czynnik predykcyjny, który definiuje grupę chorych odnoszących korzyści z leczenia (mutacja BRAF). Jednocześnie chorzy z mutacją BRAF stanowią grupę o prawdopodobnie gorszym rokowaniu.</p> <p>2. Moje doświadczenia z wemurafenibem w pełni potwierdzają wartość kliniczną tej terapii. W Polsce 75 chorych otrzymało wemurafenib w ramach badania klinicznego.</p>
[redacted] [zgłoszono konflikt]	1. Lek jest zarejestrowany do ocenianej terapii, a brak innych standardowych terapii (zwłaszcza w pierwszej linii leczenia) o udowodnionej skuteczności w przypadku rozsianych, szybko progresujących czerniaków z mutacją BRAF. Wyniki leczenia chorych	Efektywność kosztowa w/w terapii jest kwestionowana, chociaż należy uwzględnić fakt braku skutecznych opcji leczniczych (zwłaszcza w pierwszej linii terapii) u chorych na przerzutowe czerniaki BRAF+.	Proponowany program terapii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry (tylko w czerniakach skóry występują mutacje genu BRAF) za pomocą wemurafenibu ma prawidłowe

<sup>11</sup> Chapman i wsp. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17:2745-51.; Middleton i wsp. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-66.; Avril i wsp. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22:1118-25.; Bedikian i wsp. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4738-45.


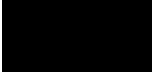
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
interesów]	<p>na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania dotychczas były niezadowolające, mediana przeżyć chorych na przerzutowe czerniaki skóry w Polsce wynosi jedynie 7,1 miesiąca<sup>12</sup>.</p> <p>2. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem (Ze boraf) w I linii u wyselekcjonowanych chorych na przerzutowe czerniaki z mutacją BRAF wykazały odpowiedzi na leczenie wynoszące 48,4% w grupie leczonej tym inhibitorem BRAF, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych [Chapman i wsp. 2011]. Względne ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących preparat wemurafen b zmniejszyło się o 63% względem pacjentów poddanych chemioterapii dakarbazyną (6-miesięczne OS: 84% vs. 64%), Podczas ASCO 2012 potwierdzono dane dotyczące wydłużenia przeżyć całkowitych przy stosowaniu wemurafenibu [Chapman i wsp. 2012], Odsetek odpowiedzi na leczenie w wyselekcjonowanej grupie chorych z obecnością mutacji BRAF jest spektakularny i nieobserwowany wcześniej u chorych na zaawansowane czerniaki.</p> <p>3. Objawy uboczne terapii wemurafenibem są akceptowalne i obejmują głównie: zmiany skórne, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, występowanie wtórnych nowotworów skóry (raki podstawnocomórkowe i rogowiaki kolczystokomórkowy), bóle stawowe, osłabienie i nudności.</p> <p>4. Wyniki badania II fazy wykazały medianę przeżyć u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 16 miesięcy [Sosman i wsp.], co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych, odpowiedzi na leczenie nie są zależne od linii terapii. Warto również podkreślić, że generalnie przebieg naturalny choroby w przypadku IV stopnia zaawansowania czerniaków z mutacją genu BRAF jest gorszy niż u chorych bez tej mutacji.</p> <p>5. Oznaczanie mutacji BRAF jest wykonywane w sposób zwalidowany i jest możliwe już w 4 ośrodkach w Polsce, największe doświadczenie posiada Centrum Onkologii-Instytut w Polsce - liczba ośrodków wydaje się wystarczająca przyjmując poziom wymaganych oznaczeń około 600-800 w Polsce, przy czym spodziewany wynik dodatni mutacji BRAF jest u około połowy badanych.</p> <p>6. Istnieją również dane [Sosman i wsp.] wskazujące na skuteczność wemurafenibu przy przerzutach czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, jednak w świetle dostępnych danych należy przyjąć, że stosowanie wemurafenibu należy ograniczyć do chorych bez objawowych przerzutów do OUN. W Polsce 4 ośrodki (w tym Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie) mają doświadczenie w terapii wemurafenibem i</p>		<p>kryteria kwalifikacji, jak i badania diagnostyczne. Schemat dawkowania leku w ramach programu jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego. Przedstawiony projekt programu lekowego uważam za uzasadniony i wymagający pilnego wdrożenia po analizie kosztowo-efektywnej przez AOTM, tak aby jak najszybciej zapewnić chorym na czerniaki w Polsce dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności wobec braku dostępu do skutecznych terapii w IV stopniu zaawansowania. Uważam, że leczenie to powinno być finansowane ze środków publicznych. Postęp w leczeniu ukierunkowanym zaawansowanego czerniaka wiąże się z odkryciem, że w 50-70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych obserwuje się mutacje somatyczne genu BRAF. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem (Zelboraf) w I linii u wyselekcjonowanych chorych na przerzutowe czerniaki z mutacją BRAF wykazały odpowiedzi na leczenie wynoszące 48,4% w grupie leczonej tym inhibitorem BRAF, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych. Względne ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących preparat wemurafen b zmniejszyło się o 63% względem pacjentów poddanych chemioterapii dakarbazyną (6-miesięczne OS: 84% vs. 64%). Podczas tegorocznego ASCO 2012 potwierdzono dane dotyczące wydłużenia przeżyć całkowitych przy stosowaniu wemurafenibu. Odsetek odpowiedzi na leczenie w wyselekcjonowanej grupie chorych z obecnością mutacji BRAF jest spektakularny i nieobserwowany wcześniej u chorych na zaawansowane czerniaki. Objawy uboczne terapii wemurafenibem są akceptowalne i obejmują głównie: zmiany skórne, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, występowanie wtórnych nowotworów skóry (rak podstawnocomórkowy i rogowiaki kolczystokomórkowy), bóle stawowe, osłabienie i nudności. Wyniki te</p>

<sup>12</sup> Bożena Cybulska-Stopa „Analiza wyników leczenia systemowego chorych na czerniaki skóry w stopniu zaawansowania klinicznego III nieoperacyjnym i IV” Rozprawa doktorska, Centrum Onkologii-Instytut, Kraków 2011

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych uczestnicząc w zakończonych obecnie do rekrutacji badaniach III fazy.		doprowadziły do rejestracji vemurafenibu do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF najpierw w Stanach Zjednoczonych, a następnie w Unii Europejskiej. Oznaczanie tej mutacji w sposób zwalidowany jest możliwe w 4 ośrodkach w Polsce, największe doświadczenie posiada Centrum Onkologii-Instytut w Polsce - liczba ośrodków wydaje się wystarczająca przyjmując poziom wymaganych oznaczeń około 600-800 w Polsce, przy czym spodziewany wyn k dodatni mutacji BRAF jest u około połowy badanych. Pomimo, że u części chorych dochodzi do pojawiania się oporności na to leczenie, wyniki badania II fazy wykazały medianę przeżyć u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Odpowiedzi na leczenie vemurafen bem u chorych na czerniaki BRAF+ nie są zależne od liczby wcześniejszych linii terapii. Warto podkreślić, że generalnie przebieg naturalny choroby w przypadku IV stopnia zaawansowania czerniaków z mutacją genu BRAF jest gorszy niż u chorych bez tej mutacji. Istnieją również dane wskazujące na skuteczność vemurafen bu przy przerzutach czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, jednak w świetle dostępnych danych należy przyjąć, że stosowanie vemurafenibu należy ograniczyć do chorych bez objawowych przerzutów do OUN. W Polsce 4 ośrodki (w tym Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie) mają doświadczenie w terapii vemurafenibem i innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych uczestnicząc w zakończonych obecnie do rekrutacji badaniach III fazy..
	W przypadku czerniaka z obecnością mutacji BRAF jest to jedyna dostępna terapia. Vemurafenib wykazał lepsze parametry w porównaniu z DTIC w tej grupie chorych	-	Powinna być finansowana

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Przedstawienie informacji istotnych dla oceny zasadności refundacji wnioskowanego leku z perspektywy organizacji reprezentujących pacjentów (na podstawie opinii zebranych wg formularza stanowiącego odrębny załącznik do procedury).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Czerniak w fazie rozsiewu jest nieuleczalny. Okres przeżycia w takiej postaci bez leczenia wynosi od 2 miesięcy do roku. Przy podaniu chemioterapii – obecnie stosowanej - przeżycie wydłuża się od pół roku do 7 m-cy. Wiąże się to z bardzo niskim komfortem dalszego życia – skutki po chemioterapii.</p> <p>Wemurafen b jest pierwszym lekiem, który przedłuża życie ponad rok. Skuteczność tego leku jest niezależna od prowadzonej terapii.</p> <p>Dotychczasowe badania wykazują wysoką skuteczność wemurafenibu, dla tych osób posiadających mutację BRAFA.”</p>	<p>„Z naszego punktu widzenia nie widzimy przeciwwskazań do nie refundowania powyższego leku.”</p>	<p>„Leczenie wemurafen bem powinno odbywać się ze środków publicznych jako iż nie ma dotychczas leku, który tak skutecznie przedłuża życie chorych. Jednocześnie chory, którzy posiadają mutację BRAFA posiadają gorsze rokowania dalszego leczenia innymi terapiami jak dostępna chemioterapia.”</p>
	<p>Ze boraf (wemurafenib) jest lekiem celowanym przeznaczonym do leczenia chorych na zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka z mutacją genu BRAF. Opinie ekspertów klinicznych oraz ogólnie dostępne wyniki badań klinicznych wskazują, że wemurafenib w sposób znamieny wydłuża przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF. Według dostępnych danych - u zdecydowanej większości chorych dochodzi do regresji lub przynajmniej zahamowania rozwoju czerniaka. Efekt leczenia u części chorych jest długotrwały.</p> <p>W badaniach klinicznych wykazano, iż ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących preparat wemurafenib zmniejszyło się o 63% względem pacjentów poddanych chemioterapii. Preparat zmniejszył również ryzyko progresji choroby o 74%. Ponadto odsetek odpowiedzi według kryteriów RECIST wyniósł 48,5%, podczas gdy chemioterapia podawana w ramieniu kontrolnym badania dała wynik 5,5%. Profil bezpieczeństwa wemurafen bu był zbliżony do obserwowanego w innych badaniach klinicznych. Odpowiedzi na leczenie obserwowano we wszystkich lokalizacjach choroby, m.in. w płucach, wątrobie i kościach. (źródło: <a href="http://www.medidiabetolog.pl/news/news,117,wemurafen-b-zarejestrowany-w-europie.html">http://www.medidiabetolog.pl/news/news,117,wemurafen-b-zarejestrowany-w-europie.html</a>) Na czerniaka chorują zazwyczaj ludzie bardzo młodzi. Czerniak należy do najbardziej złośliwych rodzajów nowotworów a postęp choroby jest bardzo szybki. Średnia długość przeżycia chorego z mutacją BRAF od momentu wystąpienia przerzutów, to ki ka miesięcy.</p> <p>Sytuacja staje się dramatyczna. Każdy dzień oczekiwania na refundację terapii oznacza zwłokę, która dla wielu chorych okazuje się tragiczna w skutkach. Zgoda na leczenie nowoczesną terapią oznacza dla chorych i ich rodzin szansę na powstrzymanie procesu nowotworowego. Tymczasem terapia ta nie jest dostępna również w ramach procedury chemioterapia niestandardowa. Chorzy próbują kupować lek jednakże jego bardzo wysoka cena sprawia, iż niewielu jest w stanie ponieść tak wysokie koszty. Rodziny chorych proszą o wsparcie fundacje, a te organizują dla nich zbiórki pieniężne. Niestety, w polskich realiach zebranie środków na zakup tak drogiego leku jest bardzo trudne. Terapia zelborafem daje natychmiastowe efekty. Chorzy (podopieczni Fundacji „Gwiazda Nadziei”) nie odczuwają skutków ubocznych leczenia, w przeciwieństwie do skutków ubocznych, które występują po podaniu starych, od dawna stosowanych chemioterapii, cechujących się bardzo niską skutecznością a ogromną toksycznością.</p>	<p>Nie znajduję powodów, które usprawiedliwiłyby odmowę leczenia wydłużającego przeżycie chorych.</p> <p>Dla chorych na czerniaka z mutacją BRAF na dzień dzisiejszy nie ma żadnej nadziei.</p>	<p>Uważam, że technologię leczenia wemurafen bem należy finansować ze środków publicznych dla chorych spełniających kryteria programu stworzonego przez ekspertów klinicznych</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosku o objęcie refundacją następującego produktu leczniczego: Zelboraf® (**wemurafenib**), tabl. powł., 240 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990935581, w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.

### Problem zdrowotny

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych.

Zdefiniowano wiele wydarzeń na poziomie molekularnym towarzyszących transformacji prawidłowych melanocytów do komórek tworzących znamiona łagodne lub do komórek czerniaka. Najczęściej wykrywane są mutacje w BRAF (około 60–80% przypadków czerniaka głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E następuje w egzonie 15. — jest to mutacja prowadząca do substytucji waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje **pierwotna i wtórna oporność** na leczenie inhibitorami. Wykazano, że oporność na leczenie nie wynika z wtórnych mutacji BRAF, ale z omińnięcia zablokowanego ogniwa szlaku. Zgodnie z doniesieniami jedną z opcji pozwalających na omińnięcie mechanizmów oporności może być łączenie np. inhibitorów BRAF z inhibitorami MEK.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca powołując się na zarejestrowane wskazanie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka, charakterystykę populacji docelowej (stopień zaawansowania choroby, występowanie mutacji BRAF), dostępność dowodów naukowych umożliwiających wykonanie oceny jako komparator wskazał dakarbazyne.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym, do którego włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie porównujące *head-to-head*, skuteczność i bezpieczeństwo WEM i DTIC (BRIM-3, Chapman 2011).

W AEK przedstawiono również wyniki badań klinicznych I i II fazy, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczące zastosowania WEM u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF **wcześniej leczonych (II linia leczenia)**.

Ocena skuteczności przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC powoduje:

- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) HR=0,37 (95%CI: 0,26-0,55; p<0,001),
- zwiększa do 84% (95%CI: 78-89) prawdopodobieństwo przeżycia w grupie otrzymujących WEM w porównaniu do 64% (95%CI: 56-73) w grupie otrzymującej DTIC,
- wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) do 5,3 miesiąca, względem 1,6 miesiąca w grupie DTIC,
- istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) HR=0,26 (95%CI: 0,20-0,33; p<0,001),
- istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, ocenianej wg kryteriów RECIST OR=16,26 (95%CI: 8,58-30,82; p<0,001); NNT=2,33 (95%CI: 1,99-2,80),
- skrócenie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi do 1,45 miesiąca w porównaniu do 2,7 miesiąca w grupie DTIC.

Zgodnie z wynikami badania BRIM-3 ocena bezpieczeństwa wykazała, że WEM w porównaniu do DTIC:

- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nowotworu kolczystokomórkowego skóry o 3. stopniu nasilenia: OR=37,97 (95%CI: 5,19-278,09; p<0,001); NNH=8,66 (95%CI: 6,63-12,47),

- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia rogowiaka kolczystokomórkowego o 3. stopniu nasilenia: OR=36,60 (95%CI: 2,20-607,87; p=0,012); NNH=16,80 (95%CI: 11,79-29,22),
- istotnie statystycznie częściej powoduje ból stawów o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=61,09 (95%CI: 8,41-443,87; p<0,001); NNH=5,71 (95%CI: 4,62-7,49) i OR=4,74 (95%CI: 1,04-21,56; p=0,044); NNH=38,99 (95%CI: 21,26-235,55),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie wysypki o 2. i 3. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=62,36 (95%CI: 3,80-1022,65; p=0,004); NNH=10,18 (95%CI: 7,69-15,06) i OR=52,20 (95%CI: 3,17-858,97; p=0,006); NNH=12,00 (95%CI: 8,86-18,59),
- istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie świądu o 2. stopniu nasilenia: OR=34,70 (95%CI: 2,09-577,38; p=0,013); NNH=17,68 (95%CI: 12,31-31,40),
- istotnie statystycznie częściej prowadzi do wystąpienia nadmiernego rogowacenia skóry o 2. stopniu nasilenia: OR=30,95 (95%CI: 1,85-516,98; p=0,017); NNH=19,76 (95%CI: 13,51-36,82),
- istotnie statystycznie częściej powoduje biegunki o 2. stopniu nasilenia: OR=3,48 (95%CI: 1,15-10,52; p=0,028); NNH=29,91 (95%CI: 16,65-146,90),
- istotnie statystycznie częściej powoduje łysienie o 2. stopniu nasilenia: OR=48,22 (95%CI: 2,92-794,97; p=0,007); NNH=12,92 (95%CI: 9,44-20,49),
- istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do neutropenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia, odpowiednio: OR=0,03 (95%CI: 0,002-0,43; p=0,011); NNH=18,80 (95%CI: 12,60-37,04) i OR=0,10 (95%CI: 0,01-0,82; p=0,032); NNH=39,38 (95%CI: 21,92-193,86),
- jest związane z porównywalną częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: mdłości (2. i 3. stopień), wymioty (2. i 3. stopień) oraz męczliwość (2. i 3. stopień).

Zgodnie z ChPL do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych po zastosowaniu WEM należały: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano również przypadki raka kolczystokomórkowego skóry.

### Skuteczność praktyczna

Brak w analizie.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uzgodniony program lekowy obejmuje populację pacjentów zarówno w I jak i II linii leczenia czerniaka. Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny do którego włączono badanie BRIM-3 dotyczące pacjentów uprzednio nie leczonych z powodu czerniaka (dopuszczano pomocniczą immunoterapię). Dane dotyczące zastosowania WEM w II linii są bardzo ograniczone i pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy.

Korekty wymaga liczba tabletek w schemacie dawkowania leku (zmiana ze 112 na 224).

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania WEM w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje kliniczne, 2 pozytywne z ograniczeniami. Dwie rekomendacje wskazują na zastosowanie WEM w I linii leczenia.

Trzy z odnalezionych rekomendacji finansowych odnosiły się do zastosowania WEM w I linii leczenia, natomiast jedna obejmowała obie linie. Dwie rekomendacji odnoszące się do I linii były negatywne i wskazywały na nieefektywność kosztową WEM, jedna była pozytywna pod warunkiem obowiązywania zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS. Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania obu liniach leczenia.

<sup>13</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>).



### 13. Źródła

<b>AHS 2012</b>	CLINICAL PRACTICE GUIDELINE CU-012 SYSTEMIC THERAPY FOR UNRESECTABLE STAGE III OR METASTATIC CUTANEOUS MELANOMA Date Developed: March 2012 <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf</a>
<b>Badanie ankietowe</b>	[REDACTED], Standardy opieki nad chorymi z czerniakiem – wyniki badania ankietowego, [REDACTED] 2012
<b>Balch 2009</b>	Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification, Journal of Clinical Oncology 2009, 27:6199-6206
<b>Bedikan 2006</b>	Bedikan A., Millward M., Pehamberger H. et al. „Bcl Antisense (oblimersen sodi-um) Plus Dacarbazine in Patients with Advanced Melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group” Journal of Clinical Oncology, 2006, 24, s. 4738-4745
<b>Beusterien 2009</b>	Beusterien K.M., Szabo S.M., Kotapati S. et al. „Societal preference values for ad-vanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia”, British Journal of Cancer, 2009, 101(3), 387-389
<b>BRIM-2</b>	Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. „Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib”, The New England Journal of Medicine, 2012, 366 (8), s. 707-714
<b>BRIM-3</b>	Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. „Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation”, The New England Journal of Medicine, 2011, 364 (26), s. 2507-2516
<b>Chapman 2011</b>	Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. „Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation”, The New England Journal of Medicine, 2011, 364 (26), s. 2507-2516
<b>ChPL_Zelboraf</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf
<b>CMKP 2011</b>	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNOTERAPEUTYCZNEGO W ONKOLOGII Warszawa 2011 <a href="http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf">http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf</a>
<b>EDF, EADO, EORTC 2012</b>	Guideline-CM-09-2012-V8 Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012 <a href="http://www.sfdermato.com/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf">http://www.sfdermato.com/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf</a>
<b>ERG NICE 2012</b>	Liverpool reviews and implementation Group (LRiG), Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma, 12 April 2012 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/59609/59609.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/59609/59609.pdf</a> Liverpool reviews and implementation Group (LRiG), Vemurafen b for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma, Addendum for 3rd AC meeting, 18 September 2012 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/59611/59611.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/59611/59611.pdf</a>
<b>ESMO 2012</b>	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up R. Dummer Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012 <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii86.full">http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii86.full</a>
<b>Flaherty 2010</b>	Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., et al. “Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma”, The New England Journal of Medicine, 2010, 363 (9), 809-819;
<b>HAS 2012</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 3 octobre 2012 Le projet d’avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 juin 2012 a fait l’objet d’une audition le 3 octobre 2012 ZELBORAF 240 mg, comprimé pelliculé B/56 (CIP 2208756) <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf</a>
<b>Hauschild 2011</b>	Hauschild A., McArthur G.A., Robert C., et al. “Vemurafenib improves overall sur-vival compared to dacarbazine in advanced BRAFv600E-mutated melanoma: an update from the phase III randomizes, open-label, multicenter BRIM3 trial”, Pig-ment Cell & Melanoma Research, 24, 990–1075-8th International Congress of The Society for Melanoma Research, 2011;
<b>Hodi 2010</b>	Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D.F. et al. „Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma”, The New England Journal of Medicine, 2010, 363 (8), s. 711-723
<b>KK (chirurgia onkologiczna) 2011</b>	REKOMENDACJE KONSULTANTA KRAJOWEGO W CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ stan na 1.11.2011 <a href="http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl/attachments/article/20/2011%20CZERNIAK.pdf">http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl/attachments/article/20/2011%20CZERNIAK.pdf</a>
<b>Kosela 2011</b>	Kosela H et al. Zastosowanie inh bitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 5, 246–253
<b>McArthur 2011</b>	McArthur G., Hauschild A., Robert C., et al. „Vemurafenib Improves Overall Sur-vival Compared to Dacarbazine in Advanced BRAFV600E-mutated Melanoma: Updated Survival Results From a Phase III Randomised, Open-label, Multicentre Trial”, European Journal of Cancer, 2011, 47, suppl. 2, 14;
<b>NCCN 2013</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® Melanoma Version 2.2013 <a href="http://www.nccn.com">www.nccn.com</a>
<b>NCI 2012</b>	National Cancer Institute at the National Institutes of Health Melanoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version Last Modified: 10/26/2012 <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/</a>

<b>NCPE 2012</b>	Economic evaluation of Vemurafenib ( Zelboraf ) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation – positive unresectable or metastatic melanoma in the Irish healthcare setting. September 2012 <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/01/Vemurafen-b-Zelboraf-Summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/01/Vemurafen-b-Zelboraf-Summary.pdf</a>
<b>Nej 2007</b>	Nej D. Czerniak. [w] Kordek R (red.) Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica. Gdańsk 2007. str. 279-284
<b>NICE 2012</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Final Appraisal determination - Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma, November 2012 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/61278/61278.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/61278/61278.pdf</a>
<b>Obwieszczenie Prezesa GUS</b>	<a href="http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm">http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm</a>
<b>TGA 2011</b>	Australian Public Assessment Report for Ipilimumab, August 2011
<b>pCODR 2012</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report, Vemurafen b (Zelboraf) for Advanced Melanoma, 29 March 2012
<b>Prescrire 2012</b>	RAYON DES NOUVEAUTÉS À L'HÔPITAL vemurafén b (ZELBORAF®) Mélanome métastasé : pas d'emballément LA REVUE PRESCRIRE JUIN 2012/TOME 32 N° 344 <a href="http://www.prescrire.org/">www.prescrire.org/</a>
<b>PUO 2011</b>	Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
<b>RACGP (AFP) 2012</b>	RACGP - Melanoma – a management guide for GPs AFP Volume 41, No.7, July 2012 Pages 470-473 <a href="http://www.racgp.org.au/afp/2012/july/melanoma-guide/">http://www.racgp.org.au/afp/2012/july/melanoma-guide/</a>
<b>Robert 2012</b>	Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. „Ipilimumab plus Dacarbazine for Pre-viously Untreated Metastatic Melanoma”, The New England Journal of Medicine, 2012, 364, s. 2517-2526
<b>RP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2012, nr 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
<b>RSS</b>	Załącznik nr 1a do wniosku, Instrument dzielenia ryzyka, Roche
<b>Rutkowski 2011</b>	Rutkowski P et al. Czerniaki skóry. [w] Krzakowski M (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Via Medica. Gdańsk 2011.
<b>SMC 2012</b>	The Scottish Medicines Consortium (SMC) vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf®) SMC No. (792/12)10 August 2012 <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vemurafen_b_Ze_boraf_FINAL_August_2012_Amended_06.09.09_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vemurafen_b_Ze_boraf_FINAL_August_2012_Amended_06.09.09_for_website.pdf</a>
<b>Sosman 2012</b>	Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., et al. “Survival in BRAF V600-Mutant Ad-vanced Melanoma Treated with Vemurafenib”, The New England Journal of Medi-cine, 2012, 366 (8), 707-714;
<b>Wytyczne AOTM</b>	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0, Warszawa 2009
<b>Xing 2010</b>	Xing Y., Change G., Chung-Yuan H. et al. „Conditional Survival Estimates Improve Over Time for Patients with Advanced Melanoma”, Cancer, 2010, 116 (9), s. 2234-2241

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ 2012
- Zal. 2. ██████████. Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600 Analiza efektywności klinicznej. ██████████ 2012
- Zal. 3. ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności. ██████████ 2012
- Zal. 4. ██████████ Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności. ██████████ 2012
- Zal. 5. ██████████. Wemurafenib (Zelboraf®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Analiza racjonalizacyjna. ██████████ 2012