

**Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu  
chorych z nieoperacyjnym czernia-  
kiem lub czerniakiem z przerzutami  
z mutacją BRAF V600.**

**Analiza Problemu Decyzyjnego**

Wersja 1.3



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Data ukończenia raportu:**

- Listopad 2013

**Spis treści**

1. Skróty i akronimy.....	5
2. Streszczenie .....	6
3. Słowa kluczowe .....	7

<b>4. Cel analizy</b> .....	8
<b>5. Problem zdrowotny</b> .....	9
<b>5.1. Epidemiologia</b> .....	9
<b>5.2. Rokowanie i patogenezę</b> .....	11
<b>5.3. Rozpoznanie i klasyfikacja</b> .....	12
<b>6. Technologia wnioskowana i populacja docelowa</b> .....	14
<b>6.1. Dabrafenib</b> .....	14
<b>6.2. Populacja docelowa</b> .....	21
<b>6.3. Zaburzenia molekularne w patogenezie czerniaka skóry</b> .....	23
<b>6.4. Badanie mutacji BRAF</b> .....	26
<b>7. Interwencje stosowane w leczeniu czerniaka skóry i komparatory w raporcie oceny technologii medycznej</b> .....	27
<b>7.1. Interwencje stosowane w leczeniu czerniaka skóry</b> .....	27
<b>7.2. Dobór komparatorów w raporcie oceny technologii medycznej</b> .....	34
<b>8. Zalecenia postępowania klinicznego</b> .....	35
<b>8.1. Rekomendacje Polskie</b> .....	35
8.1.1. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku .....	35
8.1.2. Rekomendacje Polskiej Unii Onkologii 2011 .....	41
<b>8.2. Rekomendacje zagraniczne</b> .....	43
8.2.1. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network ver. 2.2013 .....	43
8.2.2. Zalecenia European Society for Medical Oncology - 2012 .....	44
8.2.3. Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence.....	47
<b>9. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych</b> .....	49
<b>9.1. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - świat</b> .....	49
<b>9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - Polska</b> .....	52
<b>10. Finansowanie leczenia czerniaka złośliwego skóry ze środków publicznych w Polsce</b> .....	54
<b>11. Badania kliniczne</b> .....	57
<b>12. Planowany zakres analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej</b> ...	62
<b>13. Podsumowanie i wnioski</b> .....	67
<b>14. Spis tabel</b> .....	69
<b>15. Spis rysunków</b> .....	70
<b>16. Bibliografia</b> .....	71

## 1. Skróty i akronimy

Strona   4	<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
	<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
	<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
	<b>BRAF</b>	gen kodujący białko BRAF
	<b>EGF</b>	naskórkowy czynnik wzrostu (ang. epidermal growth factor)
	<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
	<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
	<b>IGF</b>	insulinopodobny czynnik wzrostu (an. insulin-like growth factor)
	<b>MAPK</b>	szlak kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK)
	<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
	<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
	<b>p53</b>	białko czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
	<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
	<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. population, intervention, comparison, outcome).
	<b>TNM</b>	system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu - (ang. tumor, node, metastasis)
	<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia terapii (ang. time-to-treatment failure)
	<b>TTP</b>	czas przeżycia do progresji choroby (ang. time to progression)
	<b>UICC</b>	International Union Against Cancer

## 2. Streszczenie

Czerniaki skóry należą w Polsce do nowotworów złośliwych o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I - biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (mikrostopniowanie II - biopsja węzłów wartowniczych) stwarzają unikalną możliwość skutecznego wyleczenia czerniaka skóry. Jednak wyjściowe zaawansowanie tego nowotworu w Polsce (grubość ogniska pierwotnego wg Breslowa) wciąż jest około 2 razy większe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w Polsce na poziomie 60-70%.

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające, jednak ostatnie lata są przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków. Postępy w terapii uogólnionego czerniaka wiążą się z dwoma mechanizmami terapii: leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4, hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej.

[Redacted text block]

Dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>) jest nowym inhibitorem BRAF, którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w 3 badaniach klinicznych (BREAK-3, BREAK-MB i BREAK-2). W przypadku pacjentów z mutacją V600K w badaniu jednoramiennym, skuteczność leku okazała się mniejsza

niż w przypadku guzów z V600E (około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku). W randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III – BREAK-3, porównującym dabrafenib z dakarbazyną (DTIC) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600E, zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był PFS. Na dzień 25 czerwca 2012 roku mediana PFS u pacjentów otrzymujących dabrafenib była istotnie statystycznie dłuższa niż u leczonych dakarbazyną, odpowiednio 6,9 i 2,7 miesiące, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58). Progresa choroby lub zgon wystąpiły u 63% pacjentów zrandomizowanych do ramienia dabrafenibu oraz u 79% pacjentów zrandomizowanych do grupy DTIC. U 55,6% pacjentów z ramienia DTIC zmieniono leczenie

(cross over) na dabrafenib, a mediana PFS po zmianie leczenia wyniosła 4,4 miesiąca. Ogólne dane dotyczące przeżywalności z dodatkowej analizy *post-hoc* opartej na danych zgromadzonych do 18 grudnia 2012 roku wykazały, że 12-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (OS) wynosi 63% w grupie DTIC i 70% w grupie dabrafenibu.

W przypadku terapii przeciwnowotworowych, jednym z najistotniejszych aspektów podnoszonych przez ekspertów klinicznych jest kwestia zdefiniowania czynników predykcyjnych dla danej terapii. Zidentyfikowanym czynnikiem predykcyjnym dla terapii dabrafenibem jest obecność mutacji BRAF V600, co umożliwia optymalizację leczenia przez wyselekcjonowanie chorych osiągających największe korzyści z terapii. W przypadku braku czynników predykcyjnych, zarówno opinie ekspertów klinicznych jak i rekomendacje AOTM są bardziej krytyczne względem ocenianych technologii przeciwnowotworowych.

### 3. Słowa kluczowe

dabrafenib, Tafinlar, czerniak skóry, cutaneous melanoma, leczenie czerniaka skóry,

diagnostyka czerniaka skóry, nowotwór złośliwy, choroby skóry

## 4. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest charakterystyka problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF. Kluczowym zadaniem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie założeń dla analizy oceny technologii medycznej zgodnie z wymogami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą speł-

niać 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.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. (dalej: rozporządzenie) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych opublikowanymi zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowany zostanie kontekst kliniczny zgodnie ze schematem PICO:

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

Na analizę problemu decyzyjnego składają się również:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;

- charakterystyka ocenianej technologii medycznej;
- opis opcji terapeutycznych (komparatorów), z którymi należy porównać oceniany produkt leczniczy w ramach pełnej oceny technologii medycznych;
- charakterystyka efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej;
- aktualny stan finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

## 5. Problem zdrowotny

Czerniak skóry (łac. melanoma malignum) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniówce oka, komórki o pochodzeniu neuroektodermalnym. Więk-

szość tych nowotworów rozwija się w skórze, a około 10% ma umiejscowienie w innych narządach, m.in. w okolicach narządów płciowych, np. czerniak sromu i pochwy, męskich narządów płciowych, czerniak złośliwy okolicy odbytu i odbytnicy.<sup>3</sup>

### 5.1. Epidemiologia

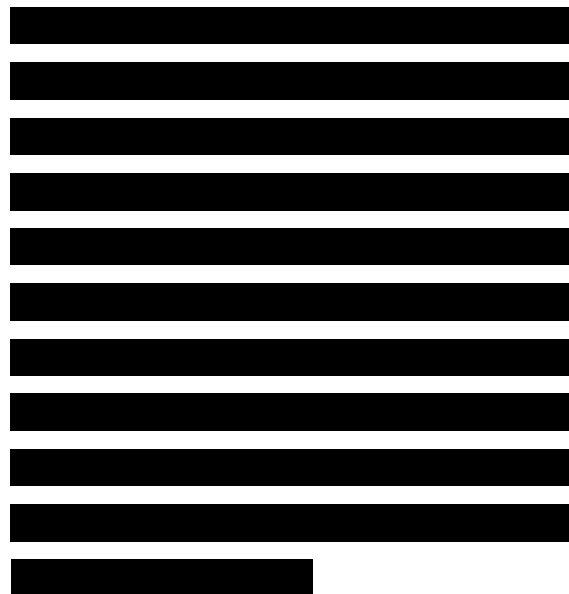
Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry). Wstandaryzowany wskaźnik zachorowalności na czerniaka skóry wyniósł w 2010 roku u kobiet 4,3/100 000, zaś u mężczyzn 4,4/100 000.<sup>1</sup> Najnowsze szacunki KRN za 2013 rok szacują zachorowalność na czerniaka skóry na 2900 przypadków. Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany

także w obecnej dekadzie. Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników i wydaje się, że do połowy tej dekady tendencja ta utrzyma się. Wstandaryzowany wskaźnik śmiertelności w 2010 roku wyniósł u kobiet 1,4/100 000 oraz 2,2/100 000 u mężczyzn.<sup>1</sup>

Na podstawie odnalezionych doniesień naukowych ustalono, że zakres występowania mutacji BRAF wynosi od 40% do 70%



wśród różnych populacji badanych na świecie. Według Chapman'a 2011 częstość ta wynosi od 40 do 60%, natomiast polska praca przeglądowa opisana przez Koseła 2011 wskazuje, że mutacje w genie BRAF opisano w ponad 50% czerniaków (częstość ta różni się w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego), 30–70% raków tarczycy, 30% nisko zróżnicowanych surowiczych raków jajnika i 10% raków jelita grubego.



Szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka złośliwego w Polsce, w ostatniej dekadzie zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Epidemiologia czerniaka złośliwego w Polsce. Źródło: raporty na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.<sup>1</sup>**

Wskaźnik	Rok	C43
Liczba zachorowań	1999	1606
	2000	1731
	2005	2189
	2010	2545
	2011	2642
Liczba zgonów	1999	849
	2000	928
	2005	906
	2010	1191
	2011	1259

Zachorowalność w 2013 r. - wstępne szacunki KRN				
Nowotwór	ICD-10	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
Czerniak skóry (mężczyźni)	C43	1400	7,4	4,8
Czerniak skóry (kobiety)	C43	1500	7,5	4,5



Liczba zgonów w 2013 r. - wstępne szacunki KRN				
Nowotwór	ICD-10	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
<b>Czerniak skóry (mężczyźni)</b>	C43	700	3,8	2,3
<b>Czerniak skóry (kobiety)</b>	C43	600	3	1,4

## 5.2. Rokowanie i patogeneza

Dotychczas poznane czynniki prowadzące do mutagenyzy melanocytów nie są do końca poznane. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne.

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solarium);
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;
- mała zawartość barwnika w skórze lub jego brak albinizm;
- znamiona melanocytowe barwnikowe;

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami

Za najważniejsze i najlepiej poznane czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- określony typ fenotypu: jasna skóra, blond lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi;
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania);
- skóra pergaminowa;
- w ostatnich latach immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów).<sup>3</sup>

ropopochodnymi lub innymi węglowodanami.<sup>3</sup>

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA prowadzącymi do aktywacji lub inaktywacji genów supresorowych nowotworu. Często dochodzi również do amplifikacji albo utraty części bądź ca-

łości chromosomów.<sup>8</sup> Najczęstsze mutacje związane z patogenezą czerniaka skóry to:

- mutacje C-KIT - często spotykane w czerniakach części kończyn i błon śluzowych;
- mutacje GNAQ i GNA11 (wzajemnie się wykluczające) obecne są w około 80% przypadków czerniaka naczyńki;

### 5.3. Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawowym badaniem diagnostycznym w identyfikacji czerniaków skóry jest pełne przedmiotowe badanie skóry (ocena fototypu, informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion, powstawanie nowych znamion na skórze). Badanie skóry powinno odbywać się podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji, najlepiej przy świetle dziennym. Badanie obejmować musi całą skórę, z uwzględnieniem granicy owłosionej skóry głowy, dłoni, podeszwy oraz skóry między palcami.<sup>2</sup>

Zmiany skórne nasuwające podejrzenie czerniaka obejmują m.in. kształt asymetryczny i nieregularny, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości

- mutacje w szlaku kinaz MAP występujące w  $\frac{3}{4}$  przypadków czerniaka skóry – są to wzajemnie wykluczające się mutacje NRAS oraz BRAF (mutacje BRAF wykrywane są przede wszystkim w czerniakach powstających w skórze nienarażonej na przewlekły wpływ promieni słonecznych).<sup>8</sup>

i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm oraz swędzenie.<sup>3</sup> Obecnie obowiązujący system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM pochodzi z rewizji, która została opracowana w 2010 roku na podstawie wcześniejszych klasyfikacji zatwierdzonych przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz International Union Against Cancer (UICC). Klasyfikacja opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranych biopsji. Ocenie podlegają – guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe.<sup>4</sup>

Aktualna klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC zostawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku.**

**A. Kategorie systemu TNM**

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-) owrzodzenie/mitozy
<b>pTis (<i>in situ</i>)</b>		
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
<b>N0</b>	<b>0</b>	
N1	1	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2–3	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut** c: przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy, lub przerzuty <i>in-transit</i> /zmiany satelitarne*** z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy
<b>M0</b>		<b>Bez przerzutów odległych</b>
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	Prawidłowy
M1b	Płuca	Prawidłowy
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne Każde umiejscowienie	Prawidłowy Podwyższony

\* Mikroprzerzut w węźle chłonnym — stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego.

\*\* Makroprzerzut w węźle chłonnym — potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii.

\*\*\* Satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry. *In-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki.

**Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku.**

## B. Kategorie stopni zaawansowania klinicznego

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

\* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych.

\*\* Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego sływu: 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 sływu). †W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

## 6. Technologia wnioskowana i populacja docelowa

### 6.1. Dabrafenib

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Leczenie dabrafenibem powinien rozpocząć i nadzorować

wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów wymagane jest potwier-

dzenie mutacji BRAF V600 w guzie przy użyciu zatwierdzonego testu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z BRAF typu dzikiego, w związku z czym nie należy stosować dabrafenibu w tej grupie pacjentów.

#### Dawkowanie i czas trwania leczenia

Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie tabletki kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada łącznej całkowitej dawce dobowej 300 mg). Lek należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Chory powinien przyjmować lek o podobnej porze każdego dnia, gdyż poprawia to stosowanie się do zaleceń lekarza. W przypadku pominięcia dawki nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin. Terapię należy kontynuować

do czasu, kiedy chory nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nadmiernych objawów toksycznych.

Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach, 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki do zapotrzebowania. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych takich jak rak kolczystokomórkowy skóry lub nowe ognisko pierwotnego czerniaka. Leczenie należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ .

Nie zaleca się dostosowywania dawkowania skutkującego zastosowaniem dawek mniejszych niż 50 mg dwa razy na dobę. Zalecenia dotyczące redukcji poziomu dawek oraz zalecenia dotyczące modyfikowania dawek przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Zalecane redukcje poziomu dawek dabrafenibu. Źródło: ChPL.**

Poziom dawki	Dawka/schemat dawkowania
Pełna dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę

Drugie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę

**Tabela 5. Schemat modyfikowania dawek dabrafenibu w zależności od stopnia dowolnego zdarzenia niepożądanego.**

Stopień (CTC-AE)	Zalecane modyfikacje dawek dabrafenibu
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.

Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events CTC-AE) w wersji 4.0.

Gdy reakcje niepożądane u pacjenta są skutecznie leczone, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek przy zastosowaniu takich samych stopni dawkowania. Dawka nie powinna przekraczać 150 mg dwa razy na dobę.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż biała. Brak dostępnych danych. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można okre-

ślić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, w związku z czym ekspozycja może być zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wą-

troby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku <18 lat). Brak dostępnych danych klinicznych. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt.

#### Sposób podawania

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

#### Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność dabrafenibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w 3 badaniach (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] i BRF113710 [BREAK-2]), w tym także u

pacjentów z mutacjami BRAF V600E i/lub V600K.

W badaniach tych uczestniczyło łącznie 402 pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz 49 pacjentów z mutacją BRAF V600K. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania potwierdzającego, a w przypadku pacjentów z mutacją V600K w badaniu jednoramiennym, skuteczność okazała się mniejsza niż w przypadku guzów z V600E.

Brak jest danych na temat chorych z czerniakiem z mutacjami innymi niż V600E i V600K. Nie badano skuteczności dabrafenibu u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem kinazy białkowej.

#### **Pacjenci wcześniej nieleczeni (wyniki badania fazy III - BREAK-3)**

Skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III - BREAK 3, porównującym dabrafenib z dakarbazyną (DTIC) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania.



Pierwszorzędownym celem punktem końcowym tego badania była ocena skuteczności dabrafenibu w porównaniu z DTIC pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w ocenie badacza. Leczenie pacjentów w grupie DTIC można było zmienić na dabrafenib po niezależnym potwierdzeniu radiograficznym progresji choroby (badanie typu *cross over*).

Charakterystyka wyjściowa była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami leczenia. 60% uczestników badania stanowili mężczyźni, a 99,6% było rasy białej; mediana wieku wynosiła 52 lata, przy czym 21% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, u 98,4% stwierdzono stan sprawności 0 lub 1 w skali

ECOG, a u 97% występował rozsiały nowotwór.

We wstępnie ustalonej zaplanowanej z góry analizie danych zgromadzonych do dnia 19 grudnia 2011 roku zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, którym był PFS wg oceny badaczy (HR = 0,30; 95% CI: 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ).

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie głównej oraz analizie *post-hoc* z dodatkową obserwacją 6-miesięczną zostały podsumowane w tabeli 6. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego uzyskane z dodatkowej analizy *post-hoc* opartej na danych zgromadzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 6. Skuteczność u pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie BREAK-3).**

Parametr	Dane na dzień 19 grudnia 2011 r.		Dane na dzień 25 czerwca 2012 r.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
<b>Czas przeżycia bez progresji choroby</b>				
Mediana, miesiące (95% CI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	

**Ogólna odpowiedź<sup>a</sup>**

% (95% CI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>				
Mediana, miesiące (95% CI)	N=99 5,6 (4,8, NR)	N=12 NR (5,0, NR)	N=110 8,0 (6,6, 11,5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)

Skróty: CI: przedział ufności; DTIC: dakarbazyna; HR: współczynnik ryzyka; NR: nie osiągnięta.  
a - zdefiniowana jako odpowiedź potwierdzona + odpowiedź częściowa.

Na dzień 25 czerwca 2012 roku mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 6,9 miesiąca u pacjentów w ramieniu dabrafenibu oraz 2,7 miesiąca u pacjentów w ramieniu z dakarbazyną. Ogólna odpowiedź u pacjentów w ramieniu z dabrafenibem wyniosła 59% w porównaniu do 24% w ramieniu z dakarbazyną. U 35 pacjentów (55,6%), spośród 63

zrandomizowanych do grupy DTIC, leczenie zmieniono na dabrafenib, a mediana czasu PFS po zmianie leczenia wyniosła 4,4 miesiąca. Progresja choroby lub zgon wystąpiły u 63% pacjentów zrandomizowanych do grupy dabrafenibu oraz u 79% pacjentów zrandomizowanych do grupy DTIC.

**Tabela 7. Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.**

Data graniczna gromadzenia danych	Leczenie	Liczba zgonów (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
19 grudnia 2011 r.	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25, 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11%)	
25 czerwca 2012 r.	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44, 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29%)	
18 grudnia 2012 r.	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48, 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42%)	

(a) Nie przerywano gromadzenia danych w chwili zmiany leczenia pacjentów.

Wyniki dotyczące przeżycia z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgroma-

dzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku wykazały, że 12-miesięczny odsetek przeżycia

całkowitego (ang. overall survival, OS) wynosi 63% w grupie DTIC i 70% w gru-

### **Pacjenci z przerzutami do mózgu (badanie fazy II - BREAK-MB)**

Badanie BREAK-MB było wieloośrodkowym, otwartym, prowadzonym w dwóch grupach badaniem fazy II mającym na celu ocenę odpowiedzi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (wewnątrzczaszkowej) po zastosowaniu dabrafenibu u pacjentów z potwierdzonym histologicznie (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF (V600E lub V600K) z przerzutami do mózgu. Pacjentów przydzielano do kohorty A (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej miejscowego leczenia z powodu

pie dabrafenibu.

przerzutów do mózgu) lub do kohorty B (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej miejscowe leczenie z powodu przerzutów do mózgu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. overall intracranial response rate, OIRR) w populacji pacjentów z mutacją V600E w ocenie badaczy. Oceniane przez badaczy wyniki dotyczące potwierdzonej OIRR oraz inne wyniki dotyczące skuteczności w ocenie badacza zostały przedstawione w tabeli poniżej.<sup>5</sup>

**Tabela 8. Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu (BREAK-MB).**

Parametr	Populacja wszystkich leczonych pacjentów			
	BRAF V600E (podstawowa)		BRAF V600K	
	Kohorta A N=74	Kohorta B N=65	Kohorta A N=15	Kohorta B N=18
<b>Ogólny odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, % (95% CI)<sup>a</sup></b>				
	39% (28,0, 51,2) P < 0,001 <sup>b</sup>	31% (19,9, 43,4) P < 0,001 <sup>b</sup>	7% (0,2, 31,9)	22% (6,4, 47,6)
<b>Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, mediana, miesiące (95% CI)</b>				
	N=29 4,6 (2,8, NR)	N=20 6,5 (4,6, 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)
<b>Ogólny odsetek odpowiedzi, % (95% CI)<sup>a</sup></b>				

	38% (26,8, 49,9)	31% (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28% (9,7, 53,5)
<b>Czas trwania odpowiedzi, mediana, miesiące (95% CI)</b>				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	Nie dotyczy	N=5 3,1 (2,8, NR)
<b>Czasu przeżycia bez progresji, mediana, miesiące (95% CI)</b>				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
<b>Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)</b>				
Mediana, miesiące	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)

Skróty: CI: przedział ufności; NR: nie osiągnięta; NA: nie dotyczy

a – Potwierdzona odpowiedź.

b – Celem tego badania było potwierdzenie bądź odrzucenie hipotezy zerowej OIRR  $\leq 10\%$  (na podstawie wyników historycznych) na rzecz hipotezy alternatywnej OIRR  $\geq 30\%$  u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600E.

**Chorzy, którzy nie byli poddawani wcześniej leczeniu i u których co najmniej jedno wcześniejsze leczenie układowe okazało się nieskuteczne (wyniki badania fazy II - BREAK-2).** Badanie BREAK-2 było wielośrodkowym, jedno-ramiennym badaniem, do którego włączono 92 pacjentów z przerzutowym czerniakiem (w IV stadium zaawansowania) z potwierdzoną mutacją BRAF V600E lub V600K. Większość uczestników badania otrzymywało wcześniejszą terapię przeciwnowotworową (84%) z powodu choroby przerzutowej. Najczęściej stosowanym schematem chemioterapii była dakarbazyne (46%) i temozolomid (24%). Ogólnie wcześniejszą chemioterapię otrzymało 74 chorych, wcześniejszą immunoterapię 27 chorych, a wcześniejszą terapię biologiczną 39 chorych.<sup>6</sup>

Oceniony przez badacza odsetek potwierdzonych odpowiedzi u pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E (n=76) wynosił 59% (95% CI: 48,2, 70,3), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 3,9, niemożliwe do obliczenia) na podstawie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,5 miesiąca. U pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600K (n=16) odsetek odpowiedzi wynosił 13% (95% CI: 0,0, 28,7), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI: 3,7, 6,8). Choć wartość tych wyników jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentów, to jednak mediana OS wydaje się zgodna z danymi uzyskanymi u pacjentów z guzami z mutacją BRAF V600E.<sup>7</sup>





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.3. Zaburzenia molekularne w patogenezie czerniaka skóry

Czerniak jest nowotworem bardzo heterogennym, którego 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.

W ostatnich latach 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 *GNAI1*, mutacje w genach supresorowych, takich jak *PTEN*, *P53* i innych.<sup>8</sup>

Mutacje *C-KIT* znajdują się w 15–20% czerniaków odsiebnych części kończyn (akralno-lentiginalnych) oraz błon śluzowych, zaś rzadko występują w przypadku czerniaków rozwijających się w obrębie skóry przewlekle uszkodzonej przez słońce

Mutacje *GNAQ* i *GNA11* pojawiają się w czerniaku naczyńówki i są one wzajemnie wykluczające się. Łącznie występują w 80% przypadków tych rzadkich nowotworów.

Mutacje w szlaku kinaz MAP występują w około 75% przypadków czerniaka skóry — są to głównie mutacje *NRAS* obserwowane w 15–30% przypadków oraz najczęstsze mutacje w *BRAF* wykrywane w około 60–80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekle działanie promieni słonecznych). Występowanie tych dwóch mutacji wzajemnie się wyklucza<sup>8</sup>.

Szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) zawierający kinazy RAS/RAF/MEK/ERK jest wewnątrzkomórkowym szlakiem przekazującym sygnały mitogenne do jądra komórkowego poprzez serie fosforylacji cząstek tworzących tę ścieżkę. Reguluje on funkcję komórki poprzez kontrolę proliferacji, różnicowania i apoptozy. Zaburzenia tego szlaku prowadzą do ustawicznego, niekontrolowanego pobudzenia jednego z jej elementów,

przyczyniając się do nabrania przez uszkodzoną w ten sposób komórkę cech złośliwości

Wewnątrzkomórkowa kaskada RAS–RAF–MEK–ERK może być aktywowana w odpowiedzi na wiele bodźców zewnątrzkomórkowych. Czynniki wzrostu, takie jak naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin-*

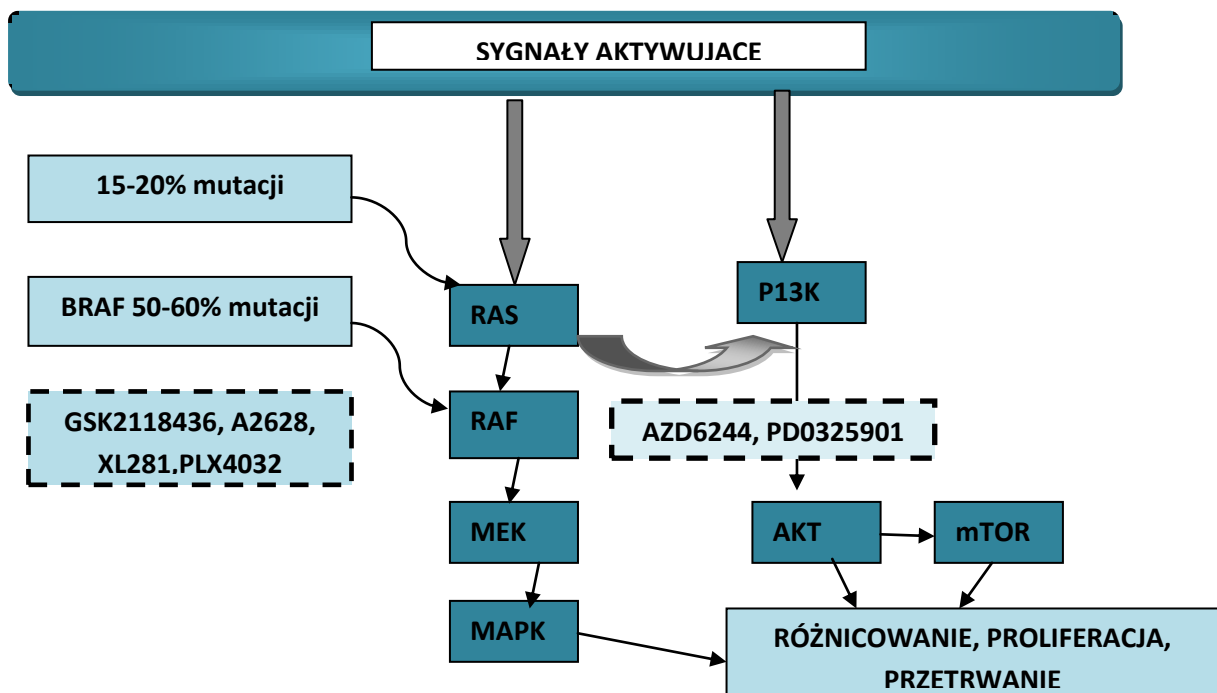
*like growth factor*) czy transformujący czynnik wzrostu, zapoczątkowują przekazanie sygnału poprzez związanie przez błonowych receptorów umiejscowionych na powierzchni komórki. Stymulacja tych receptorów prowadzi do aktywacji białka RAS, które z kolei przekazuje sygnał do rodziny kinaz serynowo-treoninowych RAF, na którą składają się ARAF, BRAF, CRAF. Każda z tych trzech kinaz może aktywować następny stopień szlaku, jakim są kinazy MEK1/MEK2, kolejnym ogniwem szlaku zaś jest ERK1 albo ERK2, których z kolei celem fosforylacji są białka cytoplazmatyczne, bądź też ERK1/2 przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie działają na czynniki transkrypcyjne regulujące proliferację, różnicowanie i przetrwanie związanych z nimi genów.

Somatyczne mutacje w BRAF występują w około 7% ludzkich nowotworów złośliwych, mutacje w CRAF są rzadkie, zaś

mutacji w ARAF dotąd nie opisano. Taka różnica w częstości występowania mutacji w poszczególnych kinazach wynika z zupełnie różnych regulacji tych genów kodujących kinazy. BRAF do onkogennej aktywacji wymaga zaledwie jednej substytucji aminokwasów, w przypadku CRAF i ARAF są to dwie mutacje, co jest znacznie rzadziej występującym zjawiskiem.

Mutacje w BRAF opisano w około 50% czerniaków (częstotliwość ta różni się w

zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego), 30-70% raków tarczycy, 30% nisko zróżnicowanych surowiczych raków jajnika i 10% raków jelita grubego. BRAF jest najczęściej zmutowanym białkiem w czerniakach. 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.





**Rysunek 1. Szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami MAPK, zaznaczono miejsca działania inhibitorów BRAF i MEK - wg Kosela H. i wsp. Onkol. w Prak. Klin 2011;7,5:246-253.**

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.<sup>9</sup>

Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji *BRAF* a grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow. 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.<sup>8</sup>

#### **6.4. Badanie mutacji BRAF**

Badanie jest dedykowane przede wszystkim dla chorych na czerniaka złośliwego w celu określenia wrażliwości nowotworu na le-

czenie i potencjalny dobór leczenia ukierunkowanego molekularnie. Według informacji opublikowanych na stronie interne-

towej komercyjnego laboratorium mutacje w genie BRAF wykonywane są metodą sekwencjonowania (mutacje występujące w czerniaku zlokalizowane w kodonie V600: V600E, V600K, V600R, V600D, V600G, V600M).<sup>10</sup>

Mutacje w genie BRAF można również badać u chorych z rakiem jelita grubego.

Aktualnie polski program finansujący terapię anty-EGFR nie wymaga weryfikacji statusu mutacji w tym genie, jednak wg danych literaturowych mutacja V600E

związana jest z opornością na leczenie podobnie jak mutacje w genie KRAS.

Przykładowe informacje ogólne o badaniu mutacji BRAF:

- materiał biologiczny: bloczek parafinowy, preparat cytologiczny;
- średni czas oczekiwania na wynik testu: 10 dni;

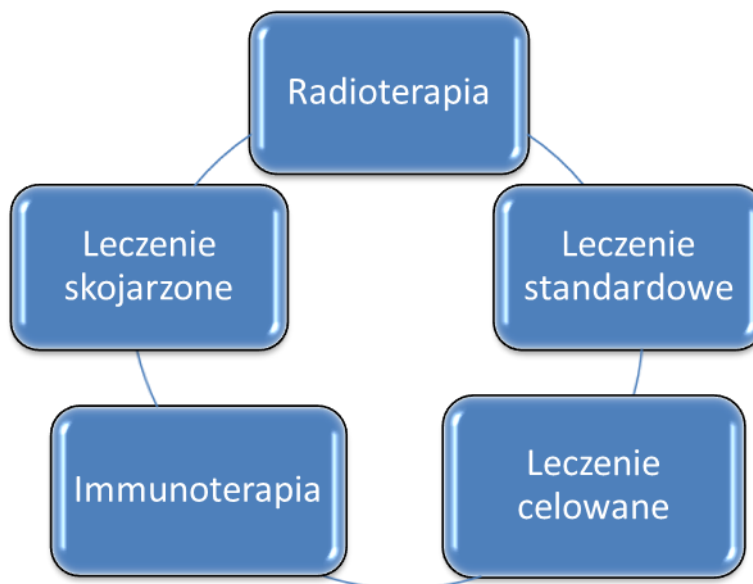
## **7. Interwencje stosowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry i komparatory w raporcie oceny technologii medycznej**

### **7.1. Interwencje stosowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry**

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują 5 głównych obszarów leczniczych, w terapii czerniaków skóry. Do tych obszarów zalicza się radioterapię, leczenie skojarzone, chemiote-

terapię (dakarbazyna), immunoterapię (iplimumab, interferon alfa 2B), leczenie celowane (dabrafenib, wemurafenib). Celem zachowania spójności z tytułem opracowania w niniejszym rozdziale skupiono się na

interwencjach mających zastosowanie w leczeniu postaci zaawansowanej czerniaka skóry.



**Rysunek 2. Schemat przedstawiający rekomendowane opcje terapeutyczne w leczeniu czerniaków skóry wg Polskiej Unii Onkologii 2011. Źródło: opracowanie własne na podst. rekomendacji Polskiej Unii Onkologii 2011.**

### **Immunoterapia**

**Interferon alfa 2b** jest elementem leczenia uzupełniającego po operacyjnym usunięciu nowotworu, w sytuacjach gdy istnieje duże ryzyko uogólnionego nawrotu. Przeciwno tej terapii przemawia jednak wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.<sup>11</sup> Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfa-

denektomii. Interferon alfa 2b w wysokich dawkach został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej w leczeniu chorych z czerniakiem w IIB–III stopniu zaawansowania na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — ECOG 1684. Interferon alfa 2b w niskich dawkach został zarejestrowany dla chorych w II stopniu zaawansowania w UE (dawkowanie niezarejestrowane w USA). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeży-

cia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań wykazały w sposób powtarzalny (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% ( $p < 0,0001$ ) przy zastosowaniu leczenia adiuwantowego IFN. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3–5%.

Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem alfa 2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tego leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych.<sup>4</sup>

## **Chemioterapia**

**Dakarbazyna** jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące). Jedynym schematem stosowania dakarbazyny opartym na wskazaniach rejestracyjnych jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m<sup>2</sup> (możliwość 1-dniowego stosowania leku w dawce 850–1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce).

Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozo-mocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem a-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem a-2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone.<sup>4</sup>

## Przeciwciała monoklonalne

**Ipilimumab** (Yervoy<sup>®</sup>) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, w podklasie IgG1, o okresie półtrwania 12–14 dni, którego działanie polega na blokowaniu antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). Częsteczka CTLA-4 wykrywana jest na powierzchni limfocytów T po ich aktywacji w węzłach chłonnych. Nie u wszystkich chorych otrzymujących ipilimumab dochodzi do aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, co wskazuje na to, że inne mechanizmy tolerancji immunologicznej lub immunosupresji indukowane przez obecność nowotworu mogą przeważać nad aktywacją związaną z blokadą cząsteczki CTLA-4.<sup>12</sup>

Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia choroby odnosi się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka.

W odróżnieniu od badań II fazy, w których stosowano leczenie podtrzymujące po fazie indukcji, w badaniu III fazy możliwe było jedynie leczenie reindukcyjne u chorych z progresją choroby po wcześniejszym uzyskaniu częściowej lub całkowitej remisji lub stabilizacji choroby przez minimum 3 miesiące w postaci kolejnych 4 podań leku co 3 tygodnie. Do badania włączono jedynie chorych z HLA-A\*0201 z uwagi na mechanizm działania białka gp100. Zastosowanie ipilimumabu w skojarzeniu lub bez gp100 pozwoliło na zmniejszenie względnego ryzyka (HR, hazard ratio) zgonu o 32% i 34% w porównaniu z monoterapią gp100 (HR = 0,68 p < 0,001; HR = 0,66, p = 0,003). Mediana czasu OS chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 10,0 miesiący, leczonych ipilimumabem oraz gp100 10,1 miesiąca i w obu przypadkach była znamienne większa niż w grupie kontrolnej (mediana czasu OS 6,4 miesiąca). Nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami leczonymi ipilimumabem. Odsetek rocznych przeżyć u chorych leczonych ipilimumabem wyniósł 46% (w grupie kontrolnej 25%), a 2-letnich 24% (14% w grupie kontrolnej).<sup>12</sup>

Występowanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie obserwowano u 7–15% chorych leczonych ipilimumabem w badaniach II i III fazy. Wyniki badań II fazy sugerowały, że skuteczność kliniczna rośnie wraz z daw-

ką ipilimumabu (0,3 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Brak jednoznacznych wyników badań III fazy nie pozawala określić optymalnej dawki leku. Nie są znane niestety czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, natomiast obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z pojawieniem się działań niepożądanych związanych z aktywacją limfocytów auto reaktywnych. U 36% pacjentów, u których wystąpiły reakcje autoimmunologiczne w III i IV stopniu toksyczności według Common Toxicity Criteria obserwowano obiektywne odpowiedzi kliniczne, podczas gdy u chorych bez reakcji autoimmunologicznych odsetek ten wynosił 5–11% odpowiedzi.<sup>12</sup>

W badaniu III fazy odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (częściowa lub całkowita remisja) wynosił 11% u otrzymujących ipilimumab w monoterapii oraz 5,7% w przebiegu leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z gp100. Dane te w zestawieniu z wysokim odsetkiem rocznych i 2-letnich przeżyć potwierdziły nietypową kinetykę odpowiedzi na ipilimumab z rzadko występującymi szybkimi odpowiedziami i remisjami przy jednoczesnej obserwacji późnych, choć często długotrwałych odpowiedzi na leczenie (lub stabilizacji choroby). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na ipilimumab wynosiła nieco powyżej 3 miesiące, a mediana czasu trwania odpowiedzi

— 11,5 miesiąca. Jednocześnie mediana czasu do progresji wynosiła 2,8 miesiąca. Około 40% chorych nie otrzymało całości zaplanowanego trwającego 9 tygodni leczenia ipilimumabem — przede wszystkim z powodu progresji. Również we wcześniejszych badaniach obserwowano występowanie u części chorych późnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem w dawkach od 0,3 do 10 mg/kg. Całkowita remisja występowała w przedziale czasowym 10–106 tygodni, a częściową remisję rozpoznawano pomiędzy 5 a 62 tygodniem leczenia. 68% (28 spośród 41) odpowiedzi obiektywnych na ipilimumab obserwowano po 12 tygodniu leczenia, nie wykazując korelacji pomiędzy czasem wystąpienia odpowiedzi a dawką leku, schematem leczenia lub zastosowaniem leczenia skojarzonego.<sup>12</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych wypowiedziała się pozytywnie w zakresie potencjalnych korzyści zdrowotnych dla pacjentów, podkreślając jednocześnie zbyt wysokie koszty terapii.

### **Leczenie celowane**

**Wemurafenib** (Zelboraf<sup>®</sup>) - hamuje kinazę BRAF V600, która jest obecna u około co drugiego pacjenta z czerniakiem i odpowiada za wzmożoną, niekontrolowaną proliferację komórek zmienionych nowotworowych<sup>13</sup>. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z

wemurafenibem w I linii u chorych z mutacją BRAF V600 wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji (różnica — około 5 miesięcy) i przeżyć całkowitych (różnica — około 3 miesiące).<sup>14</sup> Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF. Pomimo że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie (mediana przeżyć wolnych od progresji wynosi 6–7 miesięcy), wyniki badania II–III fazy wykazały medianę przeżyć całkowitych u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 13–16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażli-

**Dabrafenib** (Tafinlar®) - inhibitor kinazy BRAF z mutacją V600E, V600D/K i V600G. Skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w 3 badaniach klinicznych (BREAK-3, BREAK-MB i BREAK-2), w których uczestniczyło w sumie 402 pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz 49 pacjentów z mutacją BRAF V600K. W przypadku pacjentów z mutacją V600K w badaniu jednoramien-

wość na promieniowanie UV), jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rogowiak kolczysto-komórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Niepożądane działania powodują dość często konieczność zmniejszenia dawki wemurafenibu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wypowiedziała się pozytywnie w zakresie potencjalnych korzyści zdrowotnych dla pacjentów. Szczegóły finansowania wemurafenibu w programie lekowym opisano w rozdziale 10. *Finansowanie leczenia czerniaka złośliwego skóry ze środków publicznych w Polsce*. Szczegółowe wyniki badań dla wemurafenibu jako dla kluczowego komparatora zostaną przedstawione w analizie klinicznej.

nym, skuteczność okazała się mniejsza niż w przypadku guzów z V600E. W randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III – BREAK-3, porównującym dabrafenib (150 mg dwa razy dziennie) z dakarbazyną (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała co 3 tygodnie) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600E, zaobserwowano

istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym był PFS. Na dzień 25 czerwca 2012 roku u 55,6% pacjentów z ramienia DTIC zmieniono leczenie (cross over) na dabrafenib, a progresja choroby lub zgon wystąpiły u 63% pacjentów zrandomizowanych do ramienia dabrafenibu oraz u 79% pacjentów zrandomizowanych do grupy DTIC. Mediana PFS po zmianie leczenia wyniosła 4,4 miesiąca. Ogólne dane dotyczące przeżywalności z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do 18 grudnia 2012 roku wykazały, że 12-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (OS) wynosi 68% w grupie DTIC i 70% w grupie dabrafenibu.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem dabrafenibem należały: nadmierne rogowacenie skóry (37%), bóle głowy (32%), gorączka (28%), bóle stawów (27%) i brodawczaki skóry (24%). Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały głównie: gorączkę (6%), raki skóry (6%) oraz nowe pierwotne czerniaki (2%).

**Tabela 9. Czas przeżycia bez progresji choroby, ogólna odpowiedź i czas trwania odpowiedzi w u chorych w ramieniu z dabrafenibem i w ramieniu z DTIC w badaniu BREAK-3.**

Parametr	Dane na dzień 19 grudnia 2011 r.		Dane na dzień 25 czerwca 2012 r.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
<b>Czas przeżycia bez progresji choroby</b>				
Mediana, miesiące (95% CI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
<b>Ogólna odpowiedź<sup>a</sup></b>				
% (95% CI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>				
Mediana, miesiące (95% CI)	N=99 5,6 (4,8, NR)	N=12 NR (5,0, NR)	N=110 8,0 (6,6, 11,5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)

### Radioterapia

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmopla-

styczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony



neurotropizm czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); stan po wycięciu wznowy miejscowej; zaś po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie  $\geq 4$  węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu  $> 3$  cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji.

Radioterapia ogniska pierwotnego czerniaka może być zastosowana, gdy nie ma możliwości powtórzenia zabiegu chirurgicznego przy nieradykalnym usunięciu zmiany pierwotnej bądź w przypadku wznowy w bliźnie pooperacyjnej. Podstawowym celem radioterapii paliatywnej jest zmniejszenie objawów związanych z chorobą oraz poprawa jakości życia pacjentów i ewentualne przedłużenie życia.<sup>15</sup>

## 7.2. Dobór komparatorów w raporcie oceny technologii medycznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

## 8. Zalecenia postępowania klinicznego

### 8.1. Rekomendacje Polskie

#### 8.1.1. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku

Opracowanie pt. *Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku* zostało przygotowane przez zespół ekspertów pod kierownictwem Dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego z Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków. Spotkanie ekspertów i

współautorów tych zaleceń odbyło się dnia 13 grudnia 2012 roku w Warszawie.<sup>16</sup> Przedstawione zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, ale powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

## Leczenie chirurgiczne - ognisko pierwotne

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej. Opierając się na wynikach 6 wieloośrodkowych badań z losowym doбором chorych odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines  $\geq 3$  cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości  $\leq 2$  mm — margines 1 cm, czerniak o grubości  $> 2$  mm — margines 2 cm. Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości  $\leq 2$  mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu jest wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka palca

## Leczenie uzupełniające

Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych. Jedynie interferon  $\alpha$ -2b w wysokich dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — ECOG 1684 — został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, a interferon  $\alpha$ -2b w niskich dawkach — dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w Stanach Zjednoczonych). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (w 10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% ( $p < 0,0001$ ) przy zastosowaniu leczenia adiuwantowego IFN. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w

całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3–5%. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem a-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych. Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); stan po wycięciu wznowy miejscowej; zaś po

limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie  $\geq 4$  węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu  $> 3$  cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji.

### **Leczenie chorych w stopniu uogólnienia**

Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania są niezadowolające — mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych. Czynnikiem o znamienym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-KT (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji).

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych (lepsze rokowanie) należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić w przypadku izolowanych przerzu-

tów do narządów mięsnych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia chirurgicznego lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz z leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważanie włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.

### **Aktualne schematy terapeutyczne**

**Dakarbazyne** jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cy-

totoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące). Jedynym schematem stosowania dakarbazyne opartym na wskazaniach rejestracyjnych jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m<sup>2</sup> [możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850–1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce]. W badaniu III fazy podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu temozolomidu.

**Paklitaksel** w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatyną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Lek ten nie został dotychczas zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyne w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doborem chorych. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem a-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem a-2b nie-

znacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym niepożądane działania leczenia są wyraźnie bardziej nasilone.

**Ipilimumab** został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia chorzy odnosi się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz bez współwystępowania chorób autoimmunologicznych. W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji związanej z naciekami komórek czynnych immunologicznie. W celu oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicz-

nej. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni znaczącym wydłużeniem przeżyć. Problemem przy terapii tym lekiem są działania niepożądane związane z autoimmunizacją, które w badaniu rejestracyjnym obserwowano znacznie częściej niż u chorych otrzymujących szczepionkę (działania niepożądane ogółem i w stopniach 3–4 — odpowiednio — 2-krotnie i 5-krotnie częściej). Obecnie nie znamy czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem.

**Wemurafenib** - zarejestrowany do monoterapii chorych na zaawansowane, nieoperacyjne lub przerzutowe czerniaki z mutacją *BRAF V600*. 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. Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować sche-

mat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie. W przypadku występowania wymiotów po podaniu wemurafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki produktu - należy kontynuować leczenie bez modyfikacji.

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

**Dabrafenib** – inhibitor BRAF charakteryzujący się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności, m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych). Dabrafenib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 go-

dzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy przyjmować o podobnej porze każdego dnia, gdyż poprawia to stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. W przypadku pominięcia dawki nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych takich jak rak kolczystokomórkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) lub nowe ognisko pierwotnego czerniaka. Leczenie należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . Pacjentów należy oceniać pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia.

**Trametynib** — inhibitor kinazy MEK, dla którego trwa proces dopuszczenia do obrotu we wskazaniu leczenie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Trametynib został już zarejestrowany przez FDA na podstawie wyników badania III fazy (METRIC) przeprowadzonego u chorych na zaawansowanego czerniaka. Zakwalifikowani chorzy otrzymywali trametynib lub paklitaksel/dakarbazyne. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych po zastosowanej terapii był wyższy w grupie leczonej trametynibem – 24% vs 7%. W grupie eksperymentalnej również obserwowano dłuższą medianę PFS – 4,8 vs 1,4

miesiący (HR 0.44; 95% CI: 0.31-0.64;  $p<0.0001$ ). 6-miesięczne przeżycie chorych w grupie leczonej trametynibem obserwowano częściej niż u badanych otrzymujących chemioterapię – 81% vs 67% (HR 0.53; 95% CI 0.30-0.94,  $p<0.01$ ). Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych trametynibem należały: wysypka, biegunka, obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz zmęczenie. Obecnie toczy się badanie 3 fazy (COMBI-AD) oceniające skuteczność skojarzenia dabrafenibu z trametynibem w porównaniu do terapii wemurafenibem u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją w genie *BRAF* V600E/K. W badaniu II fazy efektywność terapii skojarzonej w porównaniu do leczenia samym dabrafenibem była wyższa. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w grupie otrzymującej oba leki (76 vs 54%;  $p=0.03$ ). Również mediana PFS była dłuższa w grupie leczonej dabrafenibem skojarzonym z trametynibem – 9.4 vs 5.8 miesiący; HR 0.39; 95%CI 0.25-0.62;  $p<0.001$ . Rak płaskonabłonkowy skóry, który jest typowym powikłaniem występującym po zastosowaniu inhibitorów *BRAF* występował znacznie rzadziej u chorych otrzymujących terapię skojarzoną (7% dabrafenib plus trametynib vs 19% dabrafenib). Aczkolwiek u chorych leczonych dwoma lekami częściej występowała gorączka – 71% vs 26%.

Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS*. Powyższe leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co jak dotąd, stanowiło miejsce niedostępne terapii systemowej przerzutowych czerniaków.

Ponieważ inhibitory *BRAF* u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 6–7 miesiący), leki te powinno się rozważać, jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Na chwilę obecną brak ostatecznych danych dotyczących sekwencji leczenia ipilimumabem i wemurafenibem u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem.<sup>17</sup>

U chorych na czerniaki bez mutacji *BRAF* podstawową opcją w II linii terapii jest ipilimumab. Inhibitory kinaz tyrozynowych są przedmiotem intensywnych badań w terapii skojarzonej (z ipilimumabem, inhibitorami MEK, inhibitorami angiogenezy lub szlaku mTOR). Aktualnie toczą się również badania nad innymi lekami o nieswoistym dzia-



łaniu immunostymulującym (np. przeciwciała anty-PD1, anty-PDL1).

## 8.1.2. Rekomendacje Polskiej Unii Onkologii 2011

### **Leczenie uzupełniające pooperacyjne**<sup>17</sup>

Nie ma obecnie naukowych dowodów, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Leczenie uzupełniające powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.

Jedynym zarejestrowanym (w USA i UE) lekiem w postępowaniu uzupełniającym (w stopniu zaawansowania czerniaka IIB-III) jest **interferon alfa-2b** w wysokich dawkach. W niskich dawkach zarejestrowany jest w Europie dla chorych w II stopniu zaawansowania.<sup>1</sup> Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie ok. 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat).

### **Leczenie chorych w stadium uogólnienia**

Mediana czasu przeżycia u chorych na czerniaka skóry w IV stopniu zaawansowania wynosi 6-10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% pacjentów. U chorych, którzy nie kwalifikują się do udziału w badaniach klinicznych można rozważyć odroczenie chemioterapii paliatywnej. Uwzględniając obecny stan wiedzy (ograniczoną wartość chemioterapii lub biochemio-terapii w I linii oraz brak skuteczności leczenia II linii), właściwe jest stosowanie paliatywnego leczenia chorych na uogólnionego czerniaka w ramach badań klinicznych. Radioterapia wskazana jest w postępowaniu paliatywnym u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) oraz kościach (ból).<sup>18</sup>

<sup>1</sup> przyp. red. rekomendacje wydane przed dopuszczeniem do obrotu ipilimumabu oraz wemurafenibu przez FDA i EMA.

## 8.2. Rekomendacje zagraniczne

### 8.2.1. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network ver. 2.2013

**Systemowe możliwości leczenia zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka skóry** (w nawiasach podano siłę zaleceń NCCN)

#### Zalecane schematy <sup>19</sup>

- Ipilimumab (kategoria 1);
- Wemurafenib (kategoria 1);
- Udział w badaniach klinicznych;
- Wysokie dawki interleukiny-2;

#### Inne alternatywne aktywne schematy <sup>19</sup>

- Dakarbazyna;
- Temozolomid;
- Imatynib dla czerniaków C-KIT;
- Chemioterapia oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie (włączając cisplatynę i vinblastynę z/bez interleukiny-2, interferonu alfa) (kategoria 2b);
- Paklitaksel (kategoria 2b);
- Paklitaksel/carboplatynę (kategoria 2b).

1. Ipilimumab wykazuje potencjał do indukcji istotnych powikłań immunologicznych. Należy go stosować bardzo ostrożnie, szczególnie, u pacjentów z poważnymi za-

burzeniami autoimmunologicznymi. Niezbędne jest doświadczenie we wcześniejszym stosowaniu leku jak i bieżąca obserwacja pacjenta

2. Reindukcja z zastosowaniem ipilimumabu może być rozważana u wybranych pacjentów, u których nie wystąpiły żadne znaczące objawy toksyczności podczas wcześniejszej terapii ipilimumabem tj. pacjenci, którzy są po nawrocie choroby lub, u których stwierdzono progresję choroby > 3 miesiący.

3. Wemurafenib jest zalecany dla pacjentów z potwierdzoną mutacją V600 genu BRAF udokumentowaną przez zatwierdzone przez FDA testy lub certyfikowane laboratoria.

4. Terapia z zastosowaniem wemurafenibu może przyczyniać się to powstania powikłań dermatologicznych oraz indukcji raka płaskonabłonkowego skóry i nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. Zalecana jest regularna ocena pacjentów przez lekarza dermatologa. Pacjenci powinni być ponadto starannie monitorowani pod kątem rozwoju innych działań niepożądanych takie jak bóle stawów i obrzęk.

5. Wysokie dawki interleukiny-2 nie powinny być stosowane u pacjentów w złym stanie ogólnym lub nieleczonych lub w przypadku, których potwierdzono aktywne przerzuty do mózgu. W przypadku pacjentów z niewielkimi przerzutami do mózgu i bez znacznego okołoguzowego obrzęku, leczenie z zastosowaniem interleukiny 2 może być rozważane (kategoria 2B).

6. Podawanie wielolekowych schematów oraz wysokich dawek interleukiny 2 wiąże się z występowaniem znaczącej toksyczności. Leczenie powinno być ograniczone do jednostek oferujących doświadczony personel medyczny, szczególnie w podawaniu oraz stosowaniu schematów wielolekowych chemioterapii.<sup>18</sup>

### 8.2.2. Zalecenia European Society for Medical Oncology - 2012

Poniżej przedstawiono najważniejsze zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego ustalone przez zespół European Society for Medical Oncology (ESMO) w 2012.<sup>19</sup> W nawiasach umieszczono oznaczenia siły zaleceń ESMO.

#### **Leczenie systemowe przerzutów (stadium IV) w czerniaku skóry**

- Nowe strategie terapeutyczne, takie jak immunoterapia z zastosowaniem ipilimumabu lub przeciwciał anty-PD1, selektywnych inhibitorów BRAF takich jak vemurafenib i dabrafenib, inhibitorów c-Kit i MAPK / ERK kinazy (MEK) wykazały istotne klinicznie działanie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych.
- Ipilimumab i vemurafenib oraz odpowiednio dabrafenib i trametynib znaczą-

co poprawiają wskaźniki odpowiedzi i/lub przeżycie pacjentów w prospektywnych randomizowanych badaniach

- Tkanki zajętych ognisk przerzutowych powinny być badane i sprawdzane pod kątem obecności mutacji (BRAF, KOR, c-Kit, GNA11, GNAQ). Znajomość statusu danej mutacji jest kluczowa przy kierowaniu pacjentów do trwających badań klinicznych, a w dłuższej perspektywie podkreślane jest ich znaczenie rokownicze.
- Ipilimumab z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 oraz vemurafenib to optymalny wybór terapii w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem (II, B).
- Randomizowane badania III fazy, przeprowadzone pod nadzorem amerykańskiej FDA oraz europejskiej EMA były

źródłem danych niezbędnych w procesie dopuszczenia do obrotu wemurafenibu.

- Randomizowane badania III fazy były źródłem danych o skuteczności ipilimumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia - rejestracja na terenie USA oraz drugiej linii leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem – rejestracja na terenie Europy.
- W przypadku pacjentów, którzy cierpią na objawy choroby związane z przerzutami odległymi oraz u których potwierdzono status mutacji BRAF V600 czerniaka złośliwego, zalecanym leczeniem jest zastosowanie selektywnego inhibitora np. wemurafenib, ponieważ istnieje duża szansa na szybką odpowiedź na zastosowane leczenie łącznie z poprawą jakości życia.
- W chwili obecnej brak jest wystarczających danych definiujących kolejność leczenia z zastosowaniem (tj. brak zasad w zakresie ustalenia kolejności sekwencji leczenia) ipilimumabu oraz wemurafenibu u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF.
- Obecnie tylko ipilimumab jest zatwierdzony przez EMA w drugiej linii leczenia w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą. Selektywne inhibitory BRAF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z przerzutami do mózgu i wy-

kazały dotąd obiecującą skuteczność w tym zakresie.

- Pacjenci, u których zdecydowano się na leczenie z zastosowaniem wemurafenibu powinni być dokładnie monitorowani przez lekarzy prowadzących, ze szczególnym uwzględnieniem skóry oraz pod kątem powstawania innych wtórnych nowotworów.
- U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF typu dzikiego (ang. BRAF wild-type melanomas) ipilimumab, blokujący limfocyty T cytotoksyczne, jest zalecany w pierwszym i drugim rzucie zalecenie wydane przez FDA oraz w drugiej linii leczenia zgodnie z europejskim wskazaniem wydanym przez EMA jako opcja terapeutyczna.
- W kontekście zmian i postępu wiedzy medycznej, nadal pojawiają się nowe eksperymentalne możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym przerzutowym czerniakiem. Pacjenci powinni być kierowani do ośrodków świadczących kompleksowe leczenie w badaniach klinicznych.
- Jak dotąd odnotowano wczesne sygnały, iż w przypadku pacjentów z przerzutami z mutacją NRAS mogą oni odnieść korzyść z terapii inhibitorami kinaz MEK.

Ponadto w podsumowaniu rekomendacji umieszczono najważniejsze informacje do-

tyczące diagnostyki i leczenia czerniaków skóry wg stanu wiedzy na 2012 rok.

- Rozpoznanie powinno być oparte na pełnej grubości biopsji tj. wycinanie tkanek z niewielkim marginesem bocznym (II);
- Badanie hist.-pat. powinno zawierać co najmniej informacje na temat rodzaju czerniaka i jego maksymalną grubość w milimetrach (skala Breslow), obecność uszkodzenia popromiennego; obecność owrzodzenia, indeks mitotyczny w przypadku pT1, obecność i stopień regresji oraz marginesy chirurgiczne (II, A);
- Obowiązkowe badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem innych podejrzanych zmian pigmentowych, guzów, zmian w regionalnych węzłach chłonnych lub przerzutów układowych. U pacjentów z czerniakami niskiego ryzyka (pT1a), nie są wymagane inne badania. U chorych z wyższym stadium zaawansowania czerniaka rekomendowane są również badania obrazkowe (III, C);
- Zalecane jest szerokie wycięcie nowotworów pierwotnych z marginesem bezpieczeństwa 0,5 cm w przypadku czerniaka in situ, z marginesem 1 cm w przypadku nacieków o grubości do 2 mm w skali Breslow, z marginesem 2

cm w przypadku nacieków o większej grubości (II B);

- Biopsja węzła wartowniczego w czerniaku z naciekiem o grubości > 1mm i/lub owrzodzeniem jest niezbędna dla dokładnej oceny stanu zaawansowania (II B);
- U pacjentów po resekcji czerniaka w III stopniu należy rozważyć leczenie wspomagające obu wysokich dawek IFN- $\alpha$ 2b przez okres 1 roku lub PegIFN- $\alpha$  przez okres do 5 lat (II, B). Analizy podgrup sugerują, że chorzy z mikroskopowym regionalnym zajęciem węzłów chłonnych i /lub owrzodzeniem ogniska pierwotnego są jedynymi którzy osiągają korzyści z terapii adiuwantowej IFN- $\alpha$ . Stąd należy zachęcać chorych do udziału w badaniach klinicznych;
- Chirurgiczne usunięcie lokoregionalnego nawrotu przerzutów odległych lub przerzutu pojedynczego należy rozpatrywać u pacjentów w dobrym stanie sprawności jako opcję terapeutyczną - jest to także możliwość długotrwałej stabilizacji choroby (III, C);
- Pacjenci z przerzutowym czerniakiem powinni być diagnozowani pod kątem obecności mutacji BRAF V600;
- Możliwości leczenia I i II rzutu obejmują: ipilimumab (zarejestrowany przez EMA jako leczenie II rzutu),

przeciwciała anty-CTLA4 dla wszystkich pacjentów oraz wemurafenib - inhibitor BRAF dla pacjentów z czerniakiem i potwierdzoną mutacją BRAF (II, B);

- Jeśli badania kliniczne ani zarejestrowane nowe leki celowane nie są dla chorego dostępne, leki cytotoksyczne, takie jak DTIC, temozolomid mogą być zastosowane, jednak ich skuteczność jest ograniczona (II, C);
- Chorych na czerniaka należy poinformować o unikaniu oparzeń słonecznych, unikaniu słonecznego lub

sztucznego promieniowania UV i konieczności samodzielnego badania się do końca życia (obserwacji zmian skórnych i obwodowych węzłów chłonnych) (III B);

- Nie ma obecnie konsensusu w sprawie optymalnego harmonogramu i częstotliwości wizyt kontrolnych ani na użyteczność badań obrazowych i badania krwi u pacjentów po resekcji czerniaka.<sup>20</sup>

### 8.2.3. Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence

- Wszyscy pracownicy służby zdrowia, mający styczność zawodową z pacjentami ze znamionami skórnymi powinni odbyć specjalistyczne szkolenia w zakresie rozpoznawania i leczenia zmian chorobowych skóry odpowiednio do ich ról.<sup>20</sup>
- Standardowym leczeniem w przypadku czerniaka skóry jest szerokie wycięcie zmiany miejscowej przez lekarza z uwzględnieniem rekomendowanych marginesów.
- Radioterapia ma ograniczone zastosowanie w leczeniu chorych na

czerniaka skóry. Stosowana jest w leczeniu paliatywnym objawowych przerzutów, szczególnie do mózgu i kości.

- Inną metodą leczenia pacjentów z przerzutami jest chemioterapia. Nie istnieją jednak dowody, które wskazywałyby na korzyści wynikające ze stosowania adiuwantowej chemioterapii po zabiegu chirurgicznym.<sup>21</sup>

## 9. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

### 9.1. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - świat

Tabela 10. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych ipilimumab, wemurafenib i dabrafenib wydanych w innych krajach.

Autorzy rekomendacji	Data rekomendacji	Zakres rekomendacji	Kluczowe informacje
<b>IPILIMUMAB (YERVOY)</b>			
NICE Wielka Brytania <sup>21</sup>	Grudzień 2012	Finansowanie ipilimumabu w ramach leczenia szpitalnego u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), wcześniej leczonych	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami w zakresie kosztów terapii <u>Uzasadnienie:</u> Ipilimumab jest zalecany jako alternatywa dla leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób wcześniej leczonych. Rekomendacja zawiera jednocześnie uwagę w zakresie obniżenia przez producenta kosztów terapii
PBAC Australia <sup>22</sup>	Marzec 2012	Finansowanie ipilimumabu w ramach leczenia szpitalnego u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), wcześniej leczonych	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> niepewny stopień korzyści klinicznej oraz niepewne miejsce ipilimumabu w algorytmie leczenia oraz ze względu na wysoki i niepewny współczynnik efektywności kosztowej.
SMC Szkocja <sup>23</sup>	Kwiecień 2012	Finansowanie ipilimumabu w ramach NHS Scotland u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), wcześniej leczonych	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Dłuższe przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ipilimumabem w stosunku do szczepionki gp100. Jednakże, koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jest nieakceptowalny i za wysoki.
HAS Francja <sup>24</sup>	Grudzień 2011	Finansowanie ipilimumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), wcześniej leczonych	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność ipilimumabu w stosunku do gp100, cząsteczki która nie posiada dopuszczenia do obrotu, a także częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących ipilimumab, trwające badania kliniczne oraz dalszy rozwój schematów leczenia, włącznie z rejestracją nowej substancji czynnej wemurafenib (akceptacja FDA w sierpniu 2011 r., oraz pozytywna opinia CHMP 15 grudnia 2011 r.), Komisja Przejrzystości przeprowadzi ponowną ocenę za rok;

### WEMURAFENIB (ZELBORAF)

NICE Wielka Brytania <sup>25</sup>	Grudzień 2012	Leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600, wcześniej nieleczonych (I linia)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Uzasadnienie:</u> 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. Wydłuża przeżycie a także spełnia kryteria terapii kresu życia pacjenta. Wemurafenib można uznać za wykorzystanie dostępnych środków w sposób efektywny kosztowo
HAS Francja <sup>26</sup>	Październik 2012	Monoterapia u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (I i II linia)	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Umiarkowana korzyść kliniczna. Wpływa na to poprawa czasu przeżycia całkowitego i bez progresji w porównaniu z obecnym standardem leczenia dakarbazyną
SMC Szkocja <sup>27</sup>	Sierpień 2012	Monoterapia u dorosłych pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600 (I linia)	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawiona analiza ekonomiczna jest wysoce niepewna, a uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie było wystarczające i przekonywujące
PBAC Australia <sup>28</sup>	Lipiec 2012	Leczenie pacjentów uprzednio nieleczonych z nieoperacyjnym stadium IIIc lub IV stadium czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF lub alternatywnie pacjenci z mutacją BRAF V600 stan sprawności 0 lub 1 wg (ECOG)	Postępowanie zawieszono, ponieważ nie przedstawiono wymaganych i wyczerpujących informacji w procesie refundacji. Prośba PBAC o wskazanie informacji w zakresie: optymalnego instrumentu podziału ryzyka. PBAC wskazał na nieakceptowalne koszty inkrementalne za QALY (105.000-200.00\$), nieprecyzyjne określenie populacji docelowej obejmującej pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, potrzebę wyjaśnienia założeń modelu farmakoekonomicznego oraz 5 letnich przeżyć pacjentów.

### DABRAFENIB (TAFINLAR)

PBAC Australia	Lipiec 2013	Leczenie I i II linii u pacjentów z nieoperacyjnym stadium IIIc lub IV stadium czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600	<p>PBAC zaakceptował zaktualizowaną (w stosunku do pierwszej propozycji) wartość ICER i uznał leczenie dabrafenibem za kosztowo efektywne, uwzględniając zaproponowany przez producenta instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>PBAC zobowiązał producenta do gromadzenia nowych danych pozyskanych w okresie porejestacyjnym oraz przedłożenia zaktualizowanych danych z badania BREAK-3 dotyczących przeżycia całkowitego.</p> <p>PBAC zaznaczył, że <i>Medical Services Advisory Committee</i> zabiegał o refundację dedykowanego dabrafenibowi testu do oznaczania mutacji BRAF co było przedmiotem posiedzenia w ministerstwie zdrowia w sierpniu 2013 r.</p>
----------------	-------------	---	--



			PBAC podkreślił, że wemurafenib i dabrafenib są terapeutycznie wymienne, co oznacza zastosowanie minimalizacji kosztów w analizie ekonomicznej dla komparacji: wemurafenib vs dabrafenib.
pCODR Kanada	Grudzień 2013	Monoterapia u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym bądź z przerzutami z mutacją BRAF V600	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Uzasadnienie:</u> Refundacja pod warunkiem poprawienia wyników oceny kosztów-efektywności dabrafenibu (zmiana proponowanych cen, struktury kosztów). Populację docelową doprecyzowano jako chorzy w I linii, ECOG 0-1, bezobjawowe przerzuty do mózgu (jeśli obecne) powinny być ustabilizowane lub bezobjawowe. Komisja zaznaczyła, że odnotowano ogólną korzyść terapii dabrafenibem w porównaniu z dakarbazyzną, lecz nie wykazano korzyści w analizie kosztów-efektywności. W stosunku do wemurafenibu przedstawione dowody były zbyt słabe, by móc wnioskować o korzyści klinicznej bądź ekonomicznej dabrafenibu nad wemurafenibem.

## 9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania innowacyjnych produktów leczniczych ze środków publicznych - Polska

Tabela 11. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych ipilimumab i wemurafenib – Polska.

Nr i data wydania rekomendacji	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>IPILIMUMAB (YERVOY)</b>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r. Rekomendacja nr 16/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 kwietnia 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości 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><u>Uzasadnienie:</u> 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>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając 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”. 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. Rekomendacja nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB per capita, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 5 322 zł/opakowanie i 21 290 zł/opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła 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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając 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 niezaprzeczną wartość medyczną (...). Jednakże równocześnie po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z</p>

	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.	nadmiernej aktywności immunologicznej.
<b>WEMURAFENIB (ZELBORAF)</b>		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Rekomendacja nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB. Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes).

## 10. Finansowanie leczenia czerniaka złośliwego skóry ze środków publicznych w Polsce

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na

dzień 1 listopada 2013 r wdrożono do finansowania ze środków publicznych program lekowy dotyczący leczenia czerniaka złośliwego skóry z zastosowaniem wemurafenibu (tabela poniżej).

Strona | 52

**Tabela 12. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.**

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry;</li> <li>2) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</li> <li>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</li> <li>4) wiek 18 lat;</li> <li>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radio-</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 224 tabletki. 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 lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmieniać dawkowania na dawkę mniejsza niż 480 mg dwa razy na dobę. Kryteria i sposób mo-</li> </ol>	<p><b>1. Badania przed włączeniem leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) ocena obecności mutacji BRAF V600;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani-nowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu);</li> <li>10) elektrokardiogram (EKG);</li> </ol>

<p>terapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG - 500 ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badan biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba białych krwinek _ 2000/<math>\mu</math>l;</li> <li>- liczba granulocytów obojętnochłonnych _ 1500/<math>\mu</math>l;</li> <li>- liczba płytek _ 100 x 103/<math>\mu</math>l;</li> <li>- stężenie hemoglobiny _ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych);</li> <li>- stężenie kreatyniny _ 1,5 x GGN (górna granica normy);</li> <li>- aktywność AST/ALT _ 2,5 x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i _ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby</li> <li>- stężenie bilirubiny _ 1,5 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>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza</p>	<p>dyfikacji dawkowania są określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>12) badanie tomografii komputerowej głowy;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>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;</p> <p>16) ocena przedmiotowa całej skóry,</p> <p>17) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych,</p> <p>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>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni;</p> <p>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;</p> <p>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);</p> <p>4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni;</p>
--	--	--

prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

**3. Kryteria wyłączenia z programu:**

- 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 substancje pomocnicza;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 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.

- 5) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni;
- 6) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co dwa 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 56 dni - ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 6-10 tygodni).

W dniu 10 kwietnia 2013 r. opublikowano na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia Zarządzenie Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne

w zakresie programy zdrowotne (lekowe).<sup>29</sup>

W zarządzeniu wskazano, iż wchodzi ono w życie z dniem podpisania, z mocą obowiązującą od dnia 1 marca 2013 r.

W tabeli poniżej przedstawiono wyciąg z obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

**Tabela 13. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. – ceny.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zaw. opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpl.
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powl., 240 mg	56 tabl. powl.	5909990935581	1108.0, Wemurafenib	10099,56	10705,53	10705,53	bezpłatne

## 11. Badania kliniczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rysunek 3. Lokalizacja badań klinicznych na świecie dotyczących dabrafenibu w leczeniu czerniaka skóry, łącznie 28 badań na świecie, poszczególne cyfry wskazują ile badań z łącznej puli toczy się w danym regionie.<sup>30</sup>**









[Redacted header bar]

[Redacted text line]

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




# 12. Planowany zakres analiz wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block 9]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 13. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]



## 14. Spis tabel

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]