

Opinia nr 15/2019

z dnia 7 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, **pod warunkiem** stosowania w skojarzeniu z lekiem Tafenlar (dabrafenib).

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Tafenlar (dabrafenib).

Analizę kliniczną oparto na randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu III fazy – COMBI-AD, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (DAB) i trametynibem (TRA) w populacji pacjentów po przebytej całkowitej resekcji czerniaka stopnia zaawansowania III z mutacją BRAF V600E lub V600K.

W ramach badania COMBI-AD oszacowany współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA wyniósł 97% po 1 roku, 91% po 2 latach oraz 86% po 3 latach, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Wykazano także przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu choroby oraz poprawy przeżycia bez przerzutów odległych.

W analizowanym badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie DAB + TRA w porównaniu z grupą kontrolną (PLC). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB

+ TRA należały: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów).

Odnaleziono najnowsze rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Zarówno wytyczne NCCN z 2019 roku oraz wytyczne NICE z lat 2018-2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji.

Należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z opiniami ekspertów populacja chorych z ocenianym wskazaniem obejmuje kilkaset pacjentów rocznie i refundacja ocenianej technologii może wiązać się ze znaczącym obciążeniem budżetu płatnika rządu od kilkudziesięciu do kilkuset milionów złotych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dabrafenib i trametynib w analizowanym wskazaniu będą stosowane w ramach terapii skojarzonej. Ze względu na powyższe niniejsza opinia dotyczy terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na

kończynach niż na tułowiu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne wskazują, że po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej).

Najnowsze wytyczne (NCCN 2019, NICE 2018) wskazują, iż w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii stosowane mogą być, oprócz wnioskowanych leków, terapie niwolumabem, pembrolizumabem oraz obserwacją.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, u pacjentów chorych na czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych stosuje się obserwację. Wskazano również na możliwość zastosowania radioterapii oraz interferonu-alfa-2b.

W Polsce we wskazaniu ICD-10 C43 (nowotwór złośliwy skóry) refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2b, melfalan, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna i winorelbina. Ponadto w ramach programów lekowych finansowane są:

- wemurafenib i kobimetynib w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48);
- ipilimumab, niwolumab lub pembrolizumab w leczeniu czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (program B.59);
- terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48).

W związku z powyższym za komparator dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem przyjęto obserwację (placebo) oraz jako komparatory dodatkowe pembrolizumab oraz niwolumab.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trametynib (prdukt leczniczy Mekinist) jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK.

Zgodnie z ChPL, Mekinist jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF;
- w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Dabrafenib (produkt leczniczy Tafinlar) jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Zgodnie z ChPL, Tafinlar jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600;
- w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji;
- w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Wnioskowane wskazanie – „czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)“ znajduje odzwierciedlenie we wskazaniach zarejestrowanych dla obu ww. leków.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem (DAB) i trametynibem (TRA) z placebo (PLC). Odnaleziono natomiast randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo – COMBI-AD (opublikowane m.in. w Long 2017, Hauschild 2018 oraz abstrakcie konferencyjnym Schadendorf 2018). Do grupy DAB stosowanego doustnie w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z TRA w dawce 2 mg raz dziennie włączono 438 pacjentów (mediana wieku – 50 lat) oraz do grupy kontrolnej 432 pacjentów (mediana wieku – 51 lat). Minimalny okres obserwacji wynosił 30 miesięcy (Long 2017) lub 40 miesięcy (Hauschild 2018).

Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domeny: zaślepienie oceny efektów.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny) (RFS, ang. *relapse free survival*);
- drugorzędowymi punktami końcowymi były:
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - czas do wystąpienia odległych przerzutów (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*);
 - czas wolny od nawrotu (FFR, ang. *freedom from relapse*);
 - bezpieczeństwo.

Do oceny jakości życia zastosowano skalę EQ-5D (ang. *Euro-Quality Of Life Questionnaire*), składającą się z 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, uzupełnioną wizualną skalą analogową (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*). Wyniki kwestionariusza mogą być prezentowane m.in. jako użyteczność zawarta w zakresie od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie i/lub jako wynik wizualnej skali analogowej zawarty w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- MD - ang. *mean difference* - różnica średnich.

Skuteczność kliniczna

W publikacji Long 2017 mediana okresu obserwacji wynosiła 33,6 miesięcy, w tym okresie z powodu czerniaka zmarło 54 pacjentów z grupy DAB+TRA (12%) oraz 77 pacjentów z grupy PLC (18%). W przypadku pozostałych zgonów przyczynę określono jako inną lub nieznaną, przy czym w tej grupie pacjentów do nawrotu czerniaka doszło u 5 z 6 pacjentów z grupy DAB + TRA i u 15 z 16 z grupy PLC. Natomiast w publikacji Hauschild 2018, w której prezentowane są dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu COMBI-AD (grupa DAB+TRA – mediana 44 miesiące; grupa PLC – mediana 42 miesiące), nie przedstawiono aktualizacji wyników analizy OS.

Autorzy publikacji Long 2017 wykazali przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo w zakresie przeżycia całkowitego (OS), jednak ze względu na przyjęcie granicy istotności statystycznej na poziomie $p < 0,000119$, wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Oszacowano współczynnik przeżycia całkowitego:

- po 1 roku: 97% w grupie DAB+TRA vs. 94% w grupie PLC;
- po 2 lat: 91% w grupie DAB+TRA vs. 83% w grupie PLC;
- po 3 lat: 86% w grupie DAB+TRA vs. 77% w grupie PLC.

Analiza wyników dla punktów końcowych z badania COMBI-AD wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść DAB + TRA w porównaniu z PLC w zakresie:

- przeżycia bez nawrotu choroby (RFS):
 - ryzyko nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny niższe o 53% - HR=0,47 (95%CI: 0,39; 0,58) (Long 2017);
 - ryzyko nawrotu niższe o 51% - HR=0,49 (95%CI: 0,40; 0,59) (Hauschild 2018);
- przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS):
 - ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu niższe o 49% - HR=0,51 (95%CI: 0,40; 0,65) (Long 2017);
 - ryzyko wystąpienia odległych przerzutów niższe o 47% - HR=0,53 (95%CI: 0,42; 0,67) (Hauschild 2018);
- czasu wolnego od nawrotu (FFR) - HR=0,47 (95%CI: 0,39; 0,57) (Long 2017).

Współczynnik przeżycia bez nawrotu wynosił:

- dla 1 roku: 88% w grupie DAB+TRA vs. 56% w grupie PLC (Long 2017);
- dla 2 lat: 67% w grupie DAB+TRA vs. 44% w grupie PLC (Long 2017);
- dla 3 lat:
 - 58% w grupie DAB+TRA vs. 39% w grupie PLC (Long 2017);
 - 59% w grupie DAB+TRA vs. 40% w grupie PLC (Hauschild 2018);
- dla 4 lat: 54% w grupie DAB+TRA vs. 38% w grupie PLC (Hauschild 2018).

Wyniki w zakresie oceny jakości życia opublikowane w Schadendorf 2018 wykazały, niezależnie od przyjmowanego leczenia, istotne statystycznie pogorszenie jakości życia w skali VAS wyłącznie w przypadku wystąpienia nawrotu (grupa DAB+TRA: MD= -6,02 i grupa PLC: MD= -6,84). Natomiast zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR, po zakończeniu leczenia stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami oraz niewielkie zmiany w wartościach oceny jakości życia względem początku badania w przypadku ocen przeprowadzanych w trakcie leczenia.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w porównaniu z PLC w zakresie:

- raportowane u >10% pacjentów (Long 2017):
 - wyższe o 10% prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie DAB+TRA – RR=1,10 (95%CI: 1,06; 1,15);
 - ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie DAB+TRA – RR=3,5 (95%CI: 2,57; 4,76);
 - ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do pominięcia dawki w grupie DAB+TRA – RR=4,42 (95%CI: 3,49; 5,58);
 - ponad 15-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do redukcji dawki w grupie DAB+TRA – RR=15,08 (95%CI: 8,31; 27,35);
 - ponad 9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia w grupie DAB+TRA – RR=9,43 (95%CI: 5,28; 16,85);
 - ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki w grupie DAB+TRA – RR=5,77 (95%CI: 4,36; 7,63);
 - wyższe o 66% prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia w grupie DAB+TRA – RR=1,66 (95%CI: 1,39; 1,99);
 - wyższe o 94% prawdopodobieństwo wystąpienia nudności w grupie DAB+TRA – RR=1,94 (95%CI: 1,56; 2,42);
 - wyższe o 66% prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie DAB+TRA – RR=1,66 (95%CI: 1,35; 2,03);
 - ponad 8-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy w grupie DAB+TRA – RR=8,42 (95%CI: 5,33; 13,28);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki w grupie DAB+TRA – RR=2,20 (95%CI: 1,69; 2,86);
 - prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów w grupie DAB+TRA – RR=2,82 (95%CI: 2,04; 3,88);
 - prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia artralgi w grupie DAB+TRA – RR=1,95 (95%CI: 1,48; 2,58);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w grupie DAB+TRA – RR=2,24 (95%CI: 1,63; 3,07);
 - ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu w grupie DAB+TRA – RR=2,20 (95%CI: 1,49; 3,24);
 - wyższe o 74% prawdopodobieństwo wystąpienia mialgii w grupie DAB+TRA – RR=1,74 (95%CI: 1,21; 2,50);

- ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w grupie DAB+TRA – RR=11,09 (95%CI: 4,86; 25,29);
- ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby grypopodobnej w grupie DAB+TRA – RR=2,29 (95%CI: 1,52; 3,47);
- prawie 9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu AST w grupie DAB+TRA – RR=8,94 (95%CI: 4,14; 19,29);
- wyższe o 57% prawdopodobieństwo wystąpienia bólu kończyn w grupie DAB+TRA - RR=1,57 (95%CI: 1,07; 2,30);
- ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku obwodowego w grupie DAB+TRA – RR=3,03 (95%CI: 1,84; 5,00);
- wyższe o 71% prawdopodobieństwo wystąpienia suchości skóry w grupie DAB+TRA - RR=1,71 (95%CI: 1,13; 2,58);
- ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trądzikopodobnego zapalenia skóry w grupie DAB+TRA – RR=5,36 (95%CI: 2,77; 10,39);
- wyższe o 88% prawdopodobieństwo wystąpienia zapań w grupie DAB+TRA - RR=1,88 (95%CI: 1,20; 2,93);
- wyższe o 91% prawdopodobieństwo zmniejszenia apetytu w grupie DAB+TRA - RR=1,91 (95%CI: 1,20; 3,03);
- ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia rumienia w grupie DAB+TRA – RR=3,40 (95%CI: 1,91; 6,08);
- poważne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 4\%$ pacjentów (Long 2017):
 - prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie DAB+TRA – RR=2,93 (95%CI: 2,26; 3,79);
 - ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=11,42 (95%CI: 2,71; 48,14);
 - prawie 19-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=18,87 (95%CI: 2,54; 140,33);
 - prawie 16-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu ALT 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=15,89 (95%CI: 2,12; 119,29);
 - prawie 16-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu AST 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=15,89 (95%CI: 2,12; 119,29);
 - ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie DAB+TRA – RR=3,10 (95%CI: 1,42; 6,80).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametynibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC) lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano również zdarzenia niepożądane ze strony wątroby, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)/zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, zaburzenia widzenia, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolność

nerek, zapalenie trzustki, zakrzepicę żył głębokich/zatorowość płucną. Raportowano również zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 20\%$) terapii skojarzonej należą: gorączka, nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, dreszcze, ból głowy, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie, wysypka i kaszel. W ChPL Mekinist oraz w ChPL Tafinlar znajdują się informacje o możliwym wpływie DAB i TRA na płodność u ludzi.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem na stronie EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) oraz w bazie VigAccess (WHO).

Na stronie EMA odnaleziono 2 komunikaty dotyczące wystąpienia sepsy w czasie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

W bazie VigAccess odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych dabrafenibu oraz trametynibu. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Na stronach pozostałych organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktów leczniczych Tafinlar i Mekinist obejmującym adjuwantowe leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem dla powyższego wskazania została oceniona pozytywnie przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z dodatkowymi komparatorami.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- jakość życia pacjentów w badaniu COMBI-AD była oceniana jedynie jako eksploracyjny punkt końcowy, a wyniki tej oceny nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej (brak poddania recenzji prezentowanych danych);
- do badania COMBI-AD włączano pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby IIIA, jeżeli wielkość przerzutów do węzłów chłonnych przekraczała 1 mm, co mogło spowodować, że badanie nie objęło pacjentów o lepszej prognozie. Zastosowanie takiego kryterium nie ma swojego uzasadnienia w klasyfikacji AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*);
- opis populacji włączonej do badania COMBI-AD z publikacji Long 2017 wskazuje, że jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania COMBI-AD było przejście uzupełniającej limfadenektomii. Tymczasem EPAR Mekinist i Tafinlar wskazuje, że odsetek pacjentów, u których wykonano limfadenektomię wartowniczych węzłów chłonnych wyniósł 53% w obu grupach biorących udział w badaniu. Jednocześnie nie odnaleziono takiego kryterium włączenia w protokole badania. Tym samym brak jest spójności co do wykonania u pacjentów limfadenektomii;

- dostępna analiza OS z badania COMBI-AD została przeprowadzona dla 26% zdarzeń potrzebnych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS; w badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia w żadnej z grup; tym samym dane dotyczące OS są niedojrzałe, a wnioskowanie o skuteczności DAB + TRA pod względem poprawy przeżycia całkowitego jest ograniczone. Uzyskane dotąd wyniki są jednak oceniane przez ekspertów klinicznych jako obiecujące, co zostało również podkreślone w analizie NICE 2018;
- autorzy publikacji Long 2017 wskazują na zróżnicowanie w zakresie rodzaju stosowanej terapii w momencie wystąpienia nawrotu między grupą DAB + TRA a grupą PLC w badaniu COMBI-AD, tj. w przypadku nawrotu choroby mniejszy odsetek pacjentów otrzymał terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK w grupie badanej interwencji niż w grupie komparatora, co zdaniem autorów publikacji może mieć wpływ na wyniki analizy OS.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność dodatkowych komparatorów (niwolumabu i pembrolizumabu) przedstawiono na podstawie odnalezionych publikacji z badań rejestracyjnych CheckMate 238 oraz KEYNOTE-054. Ponadto przedstawiono wyniki dwóch metaanaliz sieciowych, zaprezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, w ramach których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii adjuwantowych stosowanych w czerniaku skóry (Koruth 2019 i Toor 2019).

CheckMate 238

Raport The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 dla niwolumabu uwzględnia najbardziej aktualne dane z badania CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne), do którego włączono pacjentów ≥ 15 roku życia, z potwierdzonym histologicznie czerniakiem skóry stopnia IIIB/C lub IV, po całkowitej resekcji, niezależnie od obecności mutacji BRAF.

Wytyczne NICE 2019 w zakresie leczenia adjuwantowego niwolumabem wskazują, iż mimo niedojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego, korzyści z przeżycia wolnego od nawrotu raportowane w CheckMate 238 przełożą się w pewnym stopniu na korzyści dla przeżycia całkowitego. Komitet Oceniający uznał, że niwolumab może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Jednakże, dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla niwolumabu nie zostaną przedstawione w badaniu CheckMate 238 i zestawione z rutynową obserwacją w silnym porównaniu pośrednim tych terapii, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego.

W badaniu CheckMate 238 w grupie pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) oraz mediana przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS) nie została osiągnięta dla okresu obserwacji wynoszącego min. 24 miesiące.

Po min. 24 miesiącach terapii współczynnik przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) w grupie stosujących niwolumab wyniósł 62,6%. W grupie leczonych niwolumabem liczba pacjentów ze stopniem choroby IIIB lub IIIC wyniosła 368 (81%), a liczba pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF wyniosła 187 (41%) osób. W podgrupie pacjentów ze stopniem IIIB i IIIC współczynnik RFS, dla powyższego okresu obserwacji, wyniósł odpowiednio 70,8% i 58%. Natomiast w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF współczynnik RFS po 24 miesiącach terapii wyniósł 61,9%. Ponadto po min. 24 miesiącach terapii współczynnik DMFS, w grupie stosujących niwolumab, wyniósł 70,5%.

W badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane odnotowano u 96,9% pacjentów leczonych niwolumabem, w tym u 85,2% pacjentów stwierdzono, że były to zdarzenia związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse event*). U 9,7% pacjentów z grupy niwolumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a TRAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7,7% pacjentów. Najczęstszymi TRAE (raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów) związanymi z leczeniem niwolumabem dowolnego stopnia były zmęczenie (34,5%), biegunka (24,3%),

świąd (23,2%), wysypka (19,9%) i nudności (15%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 wystąpiły u 25,4% pacjentów stosujących niwolumab, w tym związane z leczeniem wystąpiły u 14,4% pacjentów.

KEYNOTE-054 (Eggermont 2018)

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-054, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych > 1 mm), IIIB lub IIIC. Łącznie 1019 dorosłych pacjentów po usunięciu węzłów chłonnych i radioterapii (jeżeli była wskazana) w okresie 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.

Wytyczne NICE 2018 w zakresie leczenia adjuwantowego pembrolizumabem wskazują, że pomimo niedojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego stosowanie pembrolizumabu może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Komitet jednak uznał, że dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-054 nie zostaną przedstawione, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania pembrolizumabu w zakresie całkowitego przeżycia.

W badaniu KEYNOTE-054 mediana przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) oraz mediana przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS) nie została osiągnięta w żadnej z grup dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 miesiący.

Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia bez nawrotu choroby wyniósł 75,4% w grupie pembrolizumabu i 61,0% w grupie placebo. Natomiast po 18 miesiącach obserwacji współczynniki przeżycia bez nawrotu choroby wyniosły odpowiednio: 71,4% i 53,2%. Przeżycie bez nawrotu choroby było statystycznie istotnie dłuższe w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą placebo (HR=0,57; 95%CI: 0,43; 0,74).

Wyniki analizy przeżycia bez nawrotu choroby przeprowadzonej dla podgrupy pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E oraz zarówno BRAF V600E jak i V600K wskazują na statystycznie istotne mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą leczonych placebo:

- RFS dla podgrupy pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E: ryzyko wystąpienia nawrotów niższe o 43% - HR=0,57 (99%CI: 0,37; 0,89);
- RFS dla podgrupy pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E lub V600K: ryzyko wystąpienia nawrotów niższe o 46% - HR=0,54 (99%CI: 0,36; 0,83);
- DMFS dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*; populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem): ryzyko wystąpienia odległych przerzutów niższe o 47% - HR=0,53 (99%CI: 0,37; 0,76).

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-054 wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie:

- wyższe o 18% prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo - RR=1,18 (95%CI: 1,09; 1,27);
- ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami immunologicznymi w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo - RR=4,16 (95%CI: 3,08; 5,62);
- wyższe o 71% prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo - RR=1,71 (95%CI: 1,37; 2,14).

Koruth 2019

W abstrakcie Koruth 2019 podano, że przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała zbliżone wyniki pod względem poprawy RFS (przeżycie bez nawrotów choroby) i DMFS (przeżycie wolne od odległych przerzutów) dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z pembrolizumabem (brak danych dla DMFS). Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem wiązała się ze statystycznie istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (DAEs, ang. *discontinuations due to adverse events*) w porównaniu z niwolumabem oraz podobną częstością w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

Toor 2019

W abstrakcie Toor 2019 podano, że przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała brak statystycznie istotnej różnicy pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania niwolumabu z pembrolizumabem oraz dla porównania niwolumabu z dabrafenibem i trametynibem. Wyniki analizy przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR dały odmienne wyniki, niż przy założeniu stałej wartości HR:

- w porównaniu z dabrafenibem i trametynibem, terapia niwolumabem skutkowała istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby w czasie trwania terapii - HR=5;25 (95%CI: 2,82; 10,46) po 3 miesiącach terapii i HR=0,26 (95%CI: 0,12; 0,56) po 30 miesiącach terapii;
- w porównaniu z pembrolizumabem, terapia niwolumabem wiązała się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka nawrotu choroby po 1 miesiącu terapii (HR=0,31; 95%CI: 0,10; 0,93), a wyniki po tym okresie były porównywalne.

Niwolumab wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i trametynibem.

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla komparatorów zaczerpnięto z danych NFZ oraz obwieszczenia MZ. W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia, danych NFZ oraz obwieszczenia MZ.

Przyjęto dawkowanie zgodne ze zleceniem oraz zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL Mekinist, ChPL Tafinlar, ChPL Opdivo - niwolumab, ChPL Keytruda – pembrolizumab). Ponadto założono, że płatnik publiczny będzie finansował opakowania zużyte na przeprowadzenie terapii.

Obliczenia przeprowadzono dla okresu 3 miesięcy oraz 1 roku, gdyż zgodnie z ChPL Opdivo, ChPL Keytruda, ChPL Mekinist oraz ChPL Tafinlar w adjuwantowej terapii czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

Biorąc pod uwagę powyższe założenia koszt terapii dla jednego pacjenta wynosi:

- dla 3-miesięcznej terapii:
 - Mekinist+Tafinlar:
 - ████████ PLN brutto (zlecenie MZ);

- 182 467 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
- 90 817 PLN brutto (dane NFZ);
- Opdivo:
 - 140 874 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
 - 86 338 PLN brutto (dane NFZ);
- Keytruda:
 - 168 995 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
 - 76 900 PLN brutto (dane NFZ);
- dla rocznej terapii:
 - Mekinist+Tafinlar:
 - ██████████ PLN brutto (zlecenie MZ);
 - 729 870 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
 - 363 269 PLN brutto (dane NFZ);
 - Opdivo:
 - 543 372 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
 - 333 018 PLN brutto (dane NFZ);
 - Keytruda:
 - 608 383 PLN brutto (obwieszczenie MZ);
 - 276 838 PLN brutto (dane NFZ);

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych populacja pacjentów z rozpoznaniem czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji, u których wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu refundowane technologie medyczne obejmuje około 200-350 pacjentów rocznie.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 200 do 350 osób oraz danych kosztowych zgodnych ze zleceniem, koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wyniesie od ok. ██████████ brutto do ok. ██████████ brutto, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok wyniosą od ok. ██████████ brutto do ██████████ brutto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem:

- stanowisko ekspertów 2017 (Polska);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 (Stany Zjednoczone);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015 (Wielka Brytania);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 (Wielka Brytania);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018a (Wielka Brytania);

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018b (Wielka Brytania);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017 (Szkocja);
- European Dermatology Forum/ European Association of Dermato-Oncology/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EDF/EADO/ EORTC) - konsensus ekspertów 2016 (Europa);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 (Europa).

Zgodnie z wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej).

Najnowsze wytyczne NCCN 2019 oraz NICE 2018a, 2018b, 2019 wskazują, że w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii stosowane mogą być: niwolumab, pembrolizumab, dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600 oraz obserwacja (zgodnie z NCCN 2019). Dodatkowo w najnowszych wytycznych NCCN usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa.

Natomiast stanowisko polskich ekspertów (Rutkowski 2017) wskazuje, że nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u niektórych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu na przeżycie całkowite tych terapii oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych. Ponadto w ww. wytycznych wskazano na trwające wówczas procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynibu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu III stadium czerniaka po resekcji.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 04.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6512.2018.1.AD), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) oraz raportu nr OT.422.12.2019 Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.