



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.12.2019

Data ukończenia: 27 lutego 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	Brak danych
BRAF	Ludzki gen, który koduje białko B-Raf
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTLA	Antygen związany z cytotoksycznym limfocytom typu T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antygen)
cuSCC	Rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)
DAB	Dabrafenib
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMFS	Czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
ERK	Kinaza MAP regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. Extracellular Signal-Regulated Kinases)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFR	Przeżycie wolne od nawrotu (ang. freedom from relapse).
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
IS	Istotność statystyczna
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)

PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1)
PEMB	Pembrolizumab
PLC	Placebo
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RFS	Przeżycie bez nawrotu (ang. relapse free survival)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events).
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRA	Trametytib
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
UV	Ultrafiolet
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	15
6. Skuteczność kliniczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	18
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	19
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	20
6.3. Wyniki.....	21
6.3.1. Analiza skuteczności	21
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	26
6.3.2.1. Wyniki badania COMBI-AD	26
6.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	28
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	30
6.3.3.1. Niwolumab – wyniki badania CheckMate 238	30
6.3.3.2. Pembrolizumab – wyniki badania Eggermont 2018	33
6.3.3.3. Wyniki metaanalizy sieciowej	35
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	36
8. Konkurencyjność cenowa	38
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	40
11. Piśmiennictwo	49
12. Załączniki.....	51
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	51
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

04.02.2019 r., znak pisma: PLD.46434.6512.2018.1.AD – zlecenie dotyczące Mekinist (trametytib)¹

04.02.2019 r., znak pisma: PLD.46434. 6511.2018.1.AD – zlecenie dotyczące Tafinlar (dabrafenib)

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
 - Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg,
 - Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg.
- Wnioskowane wskazanie:

Czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ██████████ – koszt netto 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Tafinlar (dabrafenib)
- ██████████ – koszt netto 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Mekinist (trametytib)

¹ W zleceniu MZ podano nazwę substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym Mekinist – trametytib. W niniejszym raporcie posługiwano się, jednak nazwą trametytib ze względu na fakt, iż nazwa ta jest powszechnie stosowana w Polsce.

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 04.02.2019 r., znak PLD.46434.6512.2018.1.AD oraz znak PLD.46434.6511.2018.1.AD (data wpływu do AOTMiT 05.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib) oraz Mekinist (trametytib) 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 lekových.

Produkty lecznicze Mekinist oraz Tafinlar są obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)”. Do programu kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600.

Ponadto pacjenci w Polsce z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka mogą być leczeni w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” lekami ipilimumab, niwolumab lub pembrolizumab oraz w ramach programu B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” lekami wemurafenib i kobimetytib. Jednakże zgodnie z kryteriami włączenia do powyższych programów, w przypadku wznowy choroby (nieresekcyjny lub uogólniony czerniak) u pacjenta po zastosowaniu adjuwantowego leczenia terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem, nie będzie można zastosować leczenia w ramach programu B.48 (wemurafenib i kobimetytib). Do programu B.48 można kwalifikować wyłącznie pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Jednakże pacjenci będą mogli być leczeni pozostałymi terapiami.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się najczęściej z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się u ok. 60-80% przypadków czerniaka. Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych.

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka (od I do IV). W stopniu III stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry.

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane, choć ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV). Czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka są m.in.: obciążenie rodzinne, zachorowania w przeszłości, znamiona skórne, skłonność do oparzeń słonecznych.

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1497 u mężczyzn. W podręczniku Szczeklika 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie. Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia.

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (1 polskie oraz 8 zagranicznych) dotyczących adjuwantowej terapii czerniaka skóry w III stadium rozwoju po całkowitej resekcji (Rutkowski 2017, NCCN 2019, NICE z lat 2015-2019 (4 publikacje), SIGN 2017, EDF/EADO/EORTC 2016, ESMO 2015).

W wytycznych NICE 2018 oraz NCCN 2019 wskazano, że terapia adjuwantowa dabrafenibem i trametytibem jest zalecana u pacjentów w III stopniu rozwoju czerniaka skóry po całkowitej resekcji, z obecnością mutacji BRAF. W wytycznych EDF/EADO/EORTC 2016 zwrócono uwagę na trwające wtedy badanie kliniczne dla dabrafenibu/trametytibu. Natomiast w wytycznych Rutkowski 2017 podano, iż wyniki badania klinicznego wskazują na poprawę przeżyć w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i specyficznymi dla poszczególnych leków wytycznymi brytyjskimi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii, oprócz terapii dabrafenib/trametytib u pacjentów z mutacją BRAF V600 stosowane mogą być: niwolumab, pembrolizumab oraz obserwacja (zgodnie z NCCN 2019) (najwyższa siła rekomendacji dla wszystkich terapii). Zarówno niwolumab jak i pembrolizumab są obecnie zarejestrowane w leczeniu uzupełniającym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Z opinii otrzymanych od 3 ekspertów klinicznych wynika, iż 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 obecnie głównie obserwację.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto obserwację (placebo) oraz jako komparatory dodatkowe pembrolizumab oraz niwolumab.

Warto nadmienić, iż obecnie w Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pembrolizumab oraz niwolumab podlegają ocenie we wskazaniach odpowiednio: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) oraz leczenie uzupełniające czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii

Badanie COMBI-AD

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie randomizowane, w którym porównano terapię skojarzoną dabrafenibem z trametytibem (DAB + TRA) z placebo (PLC) (COMBI-AD). Natomiast nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano terapię DAB + TRA z komparatorami dodatkowymi (niwolumabem i pembrolizumabem). Ze względu na powyższe w ramach analizy klinicznej opisano badania rejestracyjne niwolumabu i pembrolizumabu dla leczenia adjuwantowego czerniaka skóry (odpowiednio CheckMate 238 i KEYNOTE-054). Dodatkowo 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).

W badaniu COMBI-AD dla okresu obserwacji wynoszącego 33,6 mies. (mediana), mediany przeżycia całkowitego (OS) w żadnej z grup nie zostały osiągnięte. Terapia DAB + TRA skutkowała wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (HR=0,57; p=0,0006), jednakże ze względu na przyjęcie przez badaczy granicy istotności statystycznej na poziomie p<0,000119 wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W powyższym badaniu 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%.

Warto zwrócić uwagę, że na wyniki OS w badaniu COMBI-AD, oprócz zastosowanego leczenia adjuwantowego lub jego braku, ma wpływ również dalsze postępowanie medyczne w przypadku pacjentów z nawrotem choroby. W podgrupach pacjentów z nawrotem choroby terapię przeciwnowotworową otrzymało 87% (141 z 163) pacjentów z grupy DAB + TRA oraz 83% (203 z 247) pacjentów z grupy placebo. Większy odsetek chorych z grupy DAB + TRA względem PLC przyjmował immunoterapię (52% vs. 38%), natomiast mniejszy odsetek chorych stosował leczenie ukierunkowane molekularnie – inhibitory BRAF i MEK (37% vs. 55%).

W badaniu COMBI-AD jakość życia oceniono za pomocą skali EQ-5D VAS, jak i za pomocą użyteczności stanów zdrowia EQ-5D utility index. 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.

W badaniu COMBI-AD wykazano przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nad placebo, dla okresu obserwacji DAB + TRA mediana 44 mies. vs PLC mediana 42 mies., pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu choroby (RFS; HR=0,49; 95%CI: 0,40; 0,59), poprawy przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS, HR=0,53; 95%CI: 0,42; 0,67). Ponadto wykazano przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem nad placebo pod względem czasu wolnego od przerzutu (FFR, HR=0,47; 95%CI: 0,39; 0,57, p<0,001) dla mediany okresu obserwacji 33,6 miesiąca.

W badaniu COMBI-AD wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie DAB + TRA vs placebo było ok. 10% wyższe (RR=1,10, p<0,0001), natomiast ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń

niepożądanych było ok. 3,5-krotnie wyższe (HR=3,50; p<0,0001). Do najczęściej raportowanych w badaniu COMBI-AD zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należały: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów). Poza astenią i nadciśnieniem tętniczym (dla których nie wykazano IS różnic między grupami), wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych występowały IS częściej w ramieniu ocenianej interwencji w porównaniu z grupą placebo.

Wyniki metaanalizy sieciowej

Wyniki odnalezionych metaanaliz sieciowych wskazują, że przy założeniu stałej wartości HR, w zakresie RFS (przeżycie bez nawrotów choroby) i DMFS (przeżycie wolne od odległych przerzutów) terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem wykazuje podobną skuteczność w porównaniu z niwolumabem, natomiast dla porównania z pembrolizumbem wyłącznie pod względem RFS (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 trametytibem 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 trametytibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. serious adverse events) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowane na podstawie zlecenia MZ ceny za opakowanie leku Tafinlar oraz Mekinist są [REDAKTOWANE] od cen leków z Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz [REDAKTOWANE] od ceny realnej oszacowanej na podstawie komunikatu DGL za październik 2018 r. W ramach szacowania wydatków NFZ przeprowadzono 3 warianty oszacowań, uwzględniające wszystkie warianty cenowe leków.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii skojarzonej Mekinist + Tafinlar dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 200 do 350 pacjentów) wyniesie:

- od ok [REDAKTOWANE] mln zł przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ,
- od ok. 146,0 mln zł do ok. 255,5 mln zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ,
- od ok. 72,7 mln zł do ok. 127,1 mln zł przy uwzględnieniu ceny realnej na podstawie danych DGL.

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację dabrafenibu i trametytibu w analizowanej populacji są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu czy pembrolizumabu przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, ale również przy uwzględnieniu danych DGL za październik 2018 r. ([REDAKTOWANE])

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 04.02.2019 r., znak PLD.46434.6512.2018.1.AD oraz PLD.46434.6511.2018.1.AD (data wpływu do AOTMiT 05.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg,
- Mekinist (trametytib), tabletki powlekane, 2 mg

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.

Zgodnie z załącznikiem dołączonym do zlecenia pacjenci z populacji docelowej nie kwalifikują się do programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)”. Program w obecnym kształcie przeznaczony jest do leczenia paliatywnego pacjentów z zaawansowaną i aktywną chorobą. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu włączani są pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka oraz potwierdzeniem mutacji BRAF V600.

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Tafinlar i Mekinist podlegała w lipcu 2016 r. ocenie Agencji we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem w ramach programu lekowego”. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktów leczniczych, argumentując, że wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Program lekowy nie ograniczał stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczyły głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie była znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby a zapisy w ChPL ocenianych produktów wskazywały w takim przypadku na rozważenie innych opcji terapeutycznych. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości,

Warto jednak zaznaczyć, że kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.72 nie uległy zmianie względem proponowanych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

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. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E oznacza substytucję waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 w egzonie 15. Jest to mutacja prowadząca do 10,7-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz.

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

- Stopień 0 – tak zwany *carcinoma in situ*, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca;
- Stopień I – w tym stadium nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm;
- Stopień II – również w tym stopniu czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;
- Stopień III – w tym stadium występują już przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzone pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się w badaniu klinicznym;
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

Etiologia i patogeneza

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu promieniowania UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzonej odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów CDKN2A i CDK4, stwierdzone w części czerniaków zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych).

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka należą:

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

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

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn), mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980-2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet. W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Leczenie

Leczenie operacyjne

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obowiązuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsja węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego wpływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej – potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.

Terapia wspomagająca

Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. W wytycznych Rutkowski 2017 opisano, że wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w efekcie zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN oraz NICE, z lat 2018-2019, zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii u dorosłych zastosowanie:

- niwolumabu,
- pembrolizumabu,
- dabrafenibu w skojarzeniu trametynibem (u pacjentów z mutacją BRAF V600),
- obserwacji (zgodnie z NCCN 2019).

Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego wymienia się:

1. Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, która polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda ta wykorzystywana jest w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit* (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. Chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).
3. Immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie:
 - a. Immunoterapia ipilimumabem, czyli ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i zwiększającym przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu;
 - b. Immunoterapia niwolumabem i pembrolizumabem, czyli monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora;
 - c. Terapia lekami selektywnie blokującymi BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.
4. Wycięcie przerzutów odległych czerniaka, rozważane w szczególnych przypadkach (gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies).

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów odporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

Rokowanie

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in-transit*), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyni chłonnych lub krwionośnych.

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

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 tułowi. 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.

W opinii prof. Rutkowskiego *przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Zastosowanie leczenia uzupełniającego poprawia te odsetki o około 20%.*

Prof. Nasierowska-Guttmejer w swojej opinii podała, iż *w stadium uogólnienia choroby (5% chorych) wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 20-30%.*

Źródło: Szczeklik 2017, raport OT.4331.11.2017_Opdivo_Yervoy, NICE 2018, NICE 2019, Rutkowski 2017, Rutkowski 2018

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tafinlar, kapsułki twarde á 75 mg*
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE23 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
Substancja czynna	dabrafenib
Wnioskowane wskazanie	Czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)
Dawkowanie	Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Źródło: ChPL Tafinlar, zlecenie MZ

*w zleceniu wskazano, iż leczenie wymaga zastosowania 360 kapsułek. Na Obwieszczeniu MZ widnieją dwie prezentacje produktu Tafinlar zawierającego kapsułki o gramaturze 75 mg: EAN 5909991078607 – 28 tabl. oraz EAN 5909991078645 – 120 kaps.

Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mekinist, tabletki powlekane á 2 mg*
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE25 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
Substancja czynna	trametytib
Wnioskowane wskazanie	Czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)
Dawkowanie	Zalecana dawka trametytibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę.
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trametytib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametytib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametytib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Źródło: ChPL Mekinist, zlecenie MZ

*w zleceniu wskazano, iż leczenie wymaga zastosowania 90 tabletek; na Obwieszczeniu MZ widnieje jedna prezentacja produktu Mekinist zawierającego tabletki o gramaturze 2 mg (EAN 5909991141851 – 30 tabl.)

W ChPL Tafinlar i Mekinist zaznaczono, że przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem i trametytibem należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

W powyższych dokumentach wskazano również, iż terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem prowadzi do zahamowania dwóch kinaz szlaku RAS/RAF/MEK/ERK (aktywowanego konstytutywnie przez mutacje onkogenne w BRAF), tj. kinazy MEK i RAF i dlatego skojarzenie powyższych leków zapewnia jednocześnie zahamowanie szlaku.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013, EMA Data rejestracji we wnioskowanym wskazaniu: 26 lipca 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Dabrafen b w monoterapii lub w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. <u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u> Dabrafen b w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Dabrafen b w skojarzeniu z trametytibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Tafinlar

Według ChPL produkt leczniczy Tafinlar zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania”.

Tabela 4. Status rejestracyjny produktu leczniczego Mekinist (trametytib)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2014, EMA Data rejestracji we wnioskowanym wskazaniu: 26 lipca 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Trametytib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafen bem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametytibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. <u>Adjuwantowe leczenie czerniaka</u> Trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Trametytib w skojarzeniu z dabrafen bem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Mekinist

Według ChPL produkt leczniczy Mekinist zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania”.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinie od 3 ekspertów klinicznych.

Ekspertki w przesłanych opiniach odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	X	X	X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-	X	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-	X	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-	-

Jako uzasadnienie stwierdzenia, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem jest terapią ratującą życie i prowadzącą do pełnego wyzdrowienia, prof. Rutkowski podał, że *jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych, dobrze tolerowana, stosowana doustnie. Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/ nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite. Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku aż 17%*.

Dr Filipczyk-Cisarż w swojej opinii uzasadnia, że oceniana terapia *może zapobiec nawrotowi choroby co ma przełożenie na całkowite wyleczenie*. Natomiast prof. Nasierowska-Guttmejer zaznaczyła, że oceniana terapia *wydłuża czas przeżycia bez nawrotu oraz wydłuża czas całkowitego przeżycia*.

Eksperci w przesłanych opiniach wskazali również stan pacjenta przed leczeniem wnioskowaną technologią oraz po zastosowaniu wnioskowanej technologii oraz wskazali skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabelach poniżej. Jedynie w opinii prof. Rutkowskiego zastosowanie terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametytibem będzie prowadziło do poprawy stanu zdrowia pacjenta. Ekspert wskazał, że zmniejszy się ból i dyskomfort oraz uczucia niepokoju i przygnębienia.

Tabela 6. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii		Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej		Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	X	X	X	X	X	X
	Jakieś problemy z chodzeniem						
	Brak możliwości chodzenia						
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	X	X	X	X	X	X
	Jakieś problemy z samoopieką						
	Brak możliwości mycia lub ubierania się						
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X	X	X	X	X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności						

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii		Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej		Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności						
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X	X	X	X	X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X					
	Krańcowy ból lub dyskomfort						
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia			X	X	X	X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X				
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X					

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-	-	-
Niezdolność do pracy	X	-	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	-	-
Obniżenie jakości życia	X	-	X

W uzasadnieniu dr Filipczyk-Cisarż wskazała, że w efekcie choroby *może dojść do szybszego nawrotu choroby co w konsekwencji będzie miało wpływ na skrócenie życia.*

Prof. Nasierowska-Guttmejer za najbardziej dotkliwe dla pacjenta uznała objawy związane z lokalizacją przerzutów oraz zgon chorego. Ponadto zaznaczyła, że wymienione objawy związane są z krótszym czasem przeżycia bez wznowy i krótszym czasem całkowitego przeżycia.

Prof. Rutkowski wskazał, że rokowanie dotyczące przeżycia pacjentów chorych na czerniaki stopnia III jest złe. Okres 5-10 lat, w zależności od podgrupy, przeżywa 30-70% chorych. Nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30 do 80%. Konsekwencją choroby są odległe przerzuty oraz zgon.

²Wg Ustawy o świadczeniach

6. Skuteczność kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.02.2019 r. w bazie Medline (via PubMed) oraz 08.02.2019 r. w bazach Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione załączniku 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji.

Interwencja: terapia skojarzona dabrafenibem i trametytibem.

Komparator podstawowy: obserwacja (placebo), **komparator dodatkowy:** niwolumab, pembrolizumab.

Punkty końcowe: punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych zostanie rozważona możliwość włączenia do analizy serii i opisów przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne prezentujące dodatkowe dane z włączonych badań pierwotnych oraz wyniki badań wtórnych.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Do przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy – COMBI-AD, w którym porównano terapię skojarzoną dabrafenibem (DAB) i trametytibem (TRA) z placebo. Zgodnie z opinią ekspertów, obecnie u pacjentów po całkowitej resekcji najczęściej stosuje się ścisłą obserwację (brak aktywnego leczenia). Analitycy Agencji uznali, że placebo w odnalezionym badaniu odzwierciedla praktykę kliniczną obecnie stosowaną w Polsce (brak aktywnego leczenia).

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano pierwotnych badań bezpośrednio porównujących terapię DAB + TRA z komparatorami dodatkowymi – pembrolizumabem i niwolumabem. Z tego względu zdecydowano się przedstawić badania rejestracyjne dla tych leków przeprowadzone w obrębie populacji uwzględniającej oceniane wskazanie.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania COMBI-AD.

Tabela 7. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018, Schadendorf 2018, NCT01682083 w bazie clinicaltrials.gov, EPAR-Assessment report Mekinist i Tafinlar)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Dabrafenib stosowany doustnie w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z trametytibem w dawce 2 mg raz dziennie.</p> <p><u>Kontrola (grupa II):</u> Placebo.</p> <p>Leczenie prowadzono przez 12 mies. lub do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody lub śmierci.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Long 2017 – mediana 2,8 lat (33,6 mies.), minimum 2,5 roku (30 mies.) Hauschild 2018 – minimum 40 mies.: Grupa 1: mediana 44 mies. Grupa 2: mediana 42 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) po przebytej całkowitej resekcji potwierzonego histologicznie czerniaka stopnia zaawansowania IIIA (stopień ograniczony do przerzutów do węzłów chłonnych o rozmiarze $>$ 1 mm), IIB lub IIIC wg wersji 7. klasyfikacji AJCC³; • obecność mutacji BRAF V600E lub V600K; • brak oznak resztkowej choroby nowotworowej w obrębie regionalnych węzłów chłonnych w okresie 12 tyg. przed randomizacją; • ukończenie rekonwalescencji po radykalnej resekcji; • ocena sprawności w skali ECOG 0-1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza układowa terapia przeciwnowotworowa lub radioterapia z powodu czerniaka; • czerniak błon śluzowych lub gałki ocznej. <p>Do badania włączano również pacjentów z kwalifikującym się początkowo do resekcji nawrotem do węzłów chłonnych występującym po zdiagnozowaniu I lub II stopnia zaawansowania. Nie włączano pacjentów z nieznaną pierwotną zmianą.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa 1: 438</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS (ang. <i>relapse free survival</i>) w ocenie badacza – przeżycie bez nawrotu (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – ang. <i>overall survival</i>, przeżycie całkowite; • DMFS – ang. <i>distant metastasis-free survival</i>, czas do wystąpienia odległych przerzutów (czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych przerzutów odległych lub zgonu); • czas do wystąpienia nawrotu, (czas od randomizacji do nawrotu, uwzględniający cenzurowanie pacjentów zmarłych z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia); • bezpieczeństwo.

³ IIIA

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń, zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – m kropperzuty (zdiagnozowane na podstawie biopsji i uzupełniającej limfadenektomii, jeśli wykonywano);

IIB

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów

- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – mikroprzerzuty

IIIC

- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów
- pierwotna zmiana z owrzodzeniami lub bez owrzodzeń i zajęcie \geq 4 węzłów lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzuty in transit/satelitarne z zajęciem węzłów chłonnych

W żadnym z wyżej opisanych stopni nie stwierdza się przerzutów odległych.

Źródło: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>
[data dostępu: 13.02.2019 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa 2: 432 <u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 50 (zakres: 18-89) Grupa 2: 51 (zakres: 20-85)	

AJCC – American Joint Committee on Cancer; DMFS – przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RFS – przeżycie bez nawrotu (ang. relapse free survival)

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Do oceny jakości badania COMBI-AD wykorzystano kwestionariusz oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	COMBI-AD
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego we włączonym badaniu. Nieznane ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów wynika z faktu, że oceny m.in. pierwszorzędowego punktu końcowego – RFS dokonywali badacze, którzy z uwagi na specyficzne działania niepożądane mogli mieć świadomość, że dany pacjent przyjmuje ocenianą interwencję. Jak wskazano w EPAR-Assessment report Mekinist i Tafinlar bardziej obiektywna mogłaby być centralna ocena radiologiczna tego punktu końcowego, jednak zdaniem analityków EMA nie ma nieścisłości pomiędzy oceną radiologiczną a kliniczną nawrotu choroby.

Analicycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z dodatkowymi komparatorami;
- 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);
- jak wskazano w EPAR Mekinist i Tafinlar, 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;
- 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.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu COMBI-AD było przeżycie bez nawrotu (RFS, ang. *relapse free survival*) – surogatowy punkt końcowy. Ponadto w badaniu oceniano również czas do wystąpienia odległych przerzutów (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*). Istotnym klinicznie punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Przeżycie całkowite

W publikacji Long 2017 przedstawiono analizę wstępnych wyników badania COMBI-AD: data odcięcia 30.06.2017 r., mediana czasu obserwacji – 2,8 lat (33,6 mies.). Z uwagi na nieosiągnięcie mediany OS w żadnej z grup w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka zgonów.

Tabela 9. Wyniki oceny przeżycia całkowitego – DAB + TRA vs. PLC

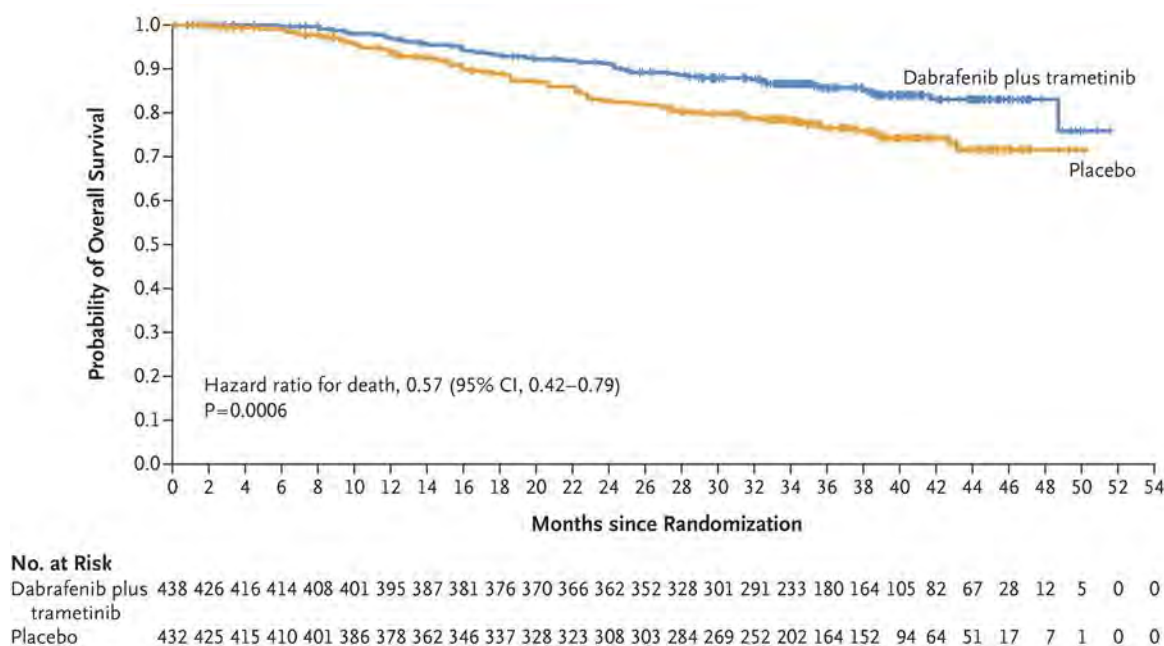
Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.]	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	n (%)	N	n (%)	
OS*	Long 2017	mediana 33,6	438	60 (14)	432	93 (22)	0,57 (0,42; 0,79), p=0,0006**

OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite, HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

*Wynik w postaci liczby/odsetka zgonów.

**Wynik uznany za nieistotny statystycznie (IS) z uwagi na nieprzekroczenie predefiniowanej granicy istotności statystycznej dla analizy wstępnej (p<0,000119)

Autorzy publikacji Long 2017 oszacowali współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA na 97% dla 1 roku, 91% dla 2 lat oraz 86% dla 3 lat, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Mimo niskiej wartości p, uzyskane wyniki nie są IS, gdyż nie osiągnięto predefiniowanego progu istotności – p<0,000119. Wyniki wskazują jednak trend na korzyść terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem i w opinii NICE (NICE 2018a) jest duża szansa uzyskania korzystnego efektu terapii DAB + TRA w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS z publikacji Long 2017.

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) – wyniki dla daty odcięcia 30.06.2017 r. (źródło: Long 2017)

Dla mediany okresu obserwacji 33,6 mies., najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach był czerniak – 54 chorych z grupy DAB + TRA (12% spośród pacjentów biorących udział w badaniu) i 77 chorych 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 5/6 chorych z grupy DAB + TRA i 15/16 z grupy PLC.

W publikacji Hauschild 2018, w której prezentowane są dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu COMBI-AD, nie przedstawiono aktualizacji wyników analizy OS. Zgodnie z informacjami z EPAR Mekinist i Tafinlar, kolejna analiza OS zaplanowana jest w momencie osiągnięcia liczby ok. 299 zgonów (50% liczby zgonów wyznaczającej ostateczną analizę OS) i będzie dostępna prawdopodobnie w 2022 r. W momencie przeprowadzenia analizy wpływu leczenia na OS, której wyniki opublikowano w Long 2017, osiągnięto 26% zakładanej liczby zgonów wymaganych do ostatecznej analizy, dlatego należy uznać, że dane te nie są wystarczająco dojrzałe by móc jednoznacznie wnioskować o skuteczności ocenianej interwencji w zakresie wpływu na przeżycie całkowite.

Warto podkreślić, że na wyniki OS w badaniu COMBI-AD, oprócz zastosowanego leczenia adjuwantowego lub jego braku, ma wpływ również dalsze postępowanie medyczne w przypadku pacjentów z nawrotem choroby. W publikacji Long 2017 i w EPAR Mekinist i Tafinlar dostępne są dane dot. dalszej terapii pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki na podstawie EPAR, gdyż zaprezentowane tam dane odnoszą się do pacjentów, u których wystąpił nawrót, zaś w publikacji Long 2017 przedstawiono wyniki dla populacji chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku zgodnie z randomizacją (mITT). Należy zauważyć, że podobne odsetki pacjentów w obu grupach stosowały układową terapię przeciwnowotworową w wypadku nawrotu choroby. Istnieją jednak różnice w zakresie rodzaju stosowanej terapii – większy odsetek chorych z grupy DAB + TRA względem PLC przyjmował immunoterapię (52% vs. 38%), natomiast mniejszy odsetek chorych stosował leczenie ukierunkowane molekularnie – inhibitory BRAF i MEK (37% vs. 55%).

Tabela 10. Rodzaj terapii przeciwnowotworowej wśród pacjentów z nawrotem

Rodzaj terapii	DAB + TRA, N=163 n (%)	PLC, N=247 n (%)
Terapia przeciwnowotworowa ogółem	141 (87)	203 (82)
Systemowa terapia przeciwnowotworowa	114 (70)	178 (72)
Immunoterapia	84 (52)	95 (38)
Leczenie ukierunkowane molekularnie	61 (37)	135 (55)
Inhibitor BRAF	63 (39)	137 (55)

Rodzaj terapii	DAB + TRA, N=163 n (%)	PLC, N=247 n (%)
Inhibitor MEK	47 (11)	77 (18)
Chemioterapia	20 (5)	23 (5)
Leki biologiczne	6 (1)	12 (3)
Leczenie eksperymentalne	6 (1)	19 (4)
Inna terapia	2 (<1)	0 (0)
Interwencja chirurgiczna	78 (18)	131 (30)
Radioterapia	60 (14)	73 (17)

Jakość życia

Publikacja Long 2017 nie podaje informacji o pomiarze jakości życia w badaniu COMBI-AD. Informację taką odnaleziono w EPAR Mekinist i Tafinlar, gdzie wskazano, że jakość życia mierzona za pomocą EuroQol-5D (EQ-5D) utility index i skali EQ VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.

EQ-5D jest najpowszechniej stosowanym w Europie kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Jednakże istnieją również stany zdrowia o wartości utility mniejszej od 0. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR, wyniki oceny jakości życia zarówno w skali VAS, jak i za pomocą użyteczności stanów zdrowia były porównywalne między grupami na początku badania. 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. Nie podano wartości liczbowych. Wyniki dotyczące jakości życia zostały opublikowane w formie abstraktu – Schadendorf 2018, w którym wskazano, że po zakończeniu badania (okres obserwacji – 12 mies.) zmiana oceny w skali VAS wyniosła 0,14 w grupie DAB + TRA i -0,02 w grupie PLC, przy wartościach początkowych wynoszących odpowiednio 79,0 i 70,4, nie stwierdzono IS różnic między ramionami. W okresie od 15. do 48. mies. obserwacji zmiany w wynikach w skali VAS były nieistotne statystycznie i klinicznie i obserwowano podobne wartości w obu ramionach. Do IS pogorszenia jakości życia w skali VAS w obu grupach doszło w przypadku wystąpienia nawrotu (różnica względem wyniku sprzed nawrotu – MD=-6,02, p=0,003 w grupie DAB + TRA i MD=-6,84, p<0,001 w grupie PLC).

Pozostałe punkty końcowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pozostałych, surogatowych punktów końcowych ocenianych w badaniu COMBI-AD. Wyniki z publikacji Long 2017 dotyczą daty odcięcia 30.06.2017 r., natomiast z publikacji Hauschild 2018 – 30.04.2018 r.

Tabela 11. Wyniki oceny skuteczności DAB + TRA vs PLC – pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.], mediana	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
RFS	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,47 (0,39; 0,58), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (D+T) vs 42 (PLC)	438	n.o. (46,9; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,49 (0,40; 0,59), b.d.
DMFS	Long 2017	33,6	438	n.o. (n.o.; n.o.)	432	n.o. (41,2; n.o.)	0,51 (0,40; 0,65), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (D+T) vs 42 (PLC)	438	n.o. (b.d.)	432	n.o. (b.d.)	0,53 (0,42; 0,67); b.d.
FFR	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,3)	0,47 (0,39; 0,57), p<0,001

b.d. – brak danych; DMFS – ang. *distant metastasis-free survival*, przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów; FFR – ang. *freedom from relapse*, czas wolny od nawrotu; n.o. – nie osiągnięto; RFS – ang. *relapse-free survival*; przeżycie bez nawrotu choroby; HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

W publikacji Long 2017 podano, że współczynnik przeżycia bez nawrotu w grupie DAB + TRA wyniósł dla 1 roku 88%, dla 2 lat 67%, dla 3 lat 58%, natomiast w grupie PLC odpowiednio 56%, 44%, i 39%. Zgodnie z wynikami analizy z publikacji Hauschild 2018 współczynnik ten wyniósł 59% (95% CI: 55%; 64%) dla 3 lat i 54% (95% CI: 49%; 59%) dla 4 lat w grupie ocenianej interwencji oraz odpowiednio 40% (95% CI: 35%; 45%) i 38% (95% CI: 34%; 44%) w grupie przyjmującej PLC.

Do dnia 30.04.2018 r. 174 (40%) pacjentów z grupy DAB + TRA oraz 253 (59%) z grupy PLC doświadczyło nawrotu choroby. Szczegóły dotyczące rodzajów nawrotu przedstawiono w tabeli poniżej – poza jednoczesnym wystąpieniem przerzutów lokalnych i odległych, gdzie różnica między grupami była niewielka (2% vs. 1%), wszystkie zdarzenia raportowano rzadziej w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC.

Według autorów publikacji Hauschild 2018 analiza wyników dla późniejszej daty odcięcia potwierdziła klinicznie istotną różnicę na korzyść terapii skojarzonej DAB i TRA względem placebo w zakresie RFS – ryzyko nawrotu niższe o 51% w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w publikacji tej na podstawie modelu Weibulla oszacowano, że 54% chorych leczonych DAB i TRA względem 37% przyjmujących PLC może nigdy nie doświadczyć nawrotu. Poniższy rysunek przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez nawrotu – wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Wg EPAR Mekinist i Tafinlar przebieg krzywych jest interpretowalny do ok. 38 mies. (po tym czasie w obu ramionach występuje duża liczba wyników ocenzorowanych), co zostało uznane za wystarczające z uwagi na fakt, że większość nawrotów występuje w okresie < 3 lat. Stwierdzono, że liczba zdarzeń występujących po 3 latach jest niska w obu ramionach i wykazuje tendencję do stabilizacji.

Rysunek 2. Przeżycie bez nawrotu (RFS) – wyniki dla daty odcięcia 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)

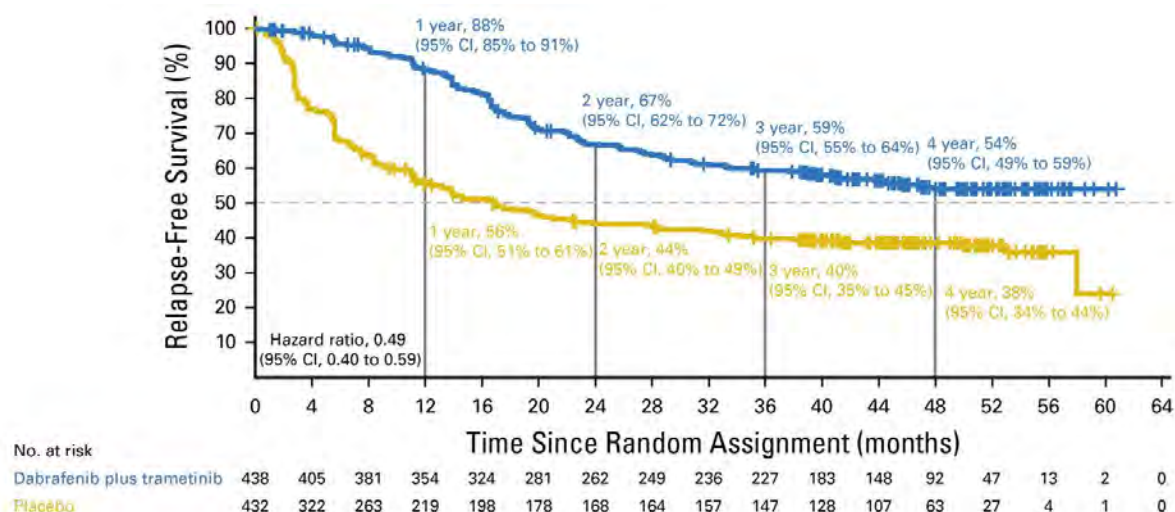


Tabela 12. Szczegółowe dane dotyczące nawrotów choroby, data odcięcia: 30.04.2018 r.

Zdarzenie	DAB + TRA		PLC	
	N	n (%)	N	n (%)
Nawrót (ogółem)	438	174 (40)	432	253 (59)
Tylko przerzut lokalny/regionalny		56 (13)		110 (25)
Tylko przerzut odległy		102 (23)		130 (30)
Jednocześnie przerzut lokalny i odległy		9 (2)		6 (1)
Kolejny czerniak pierwotny		9 (2)		8 (2)
Zgon*		3 (<1)		1 (<1)

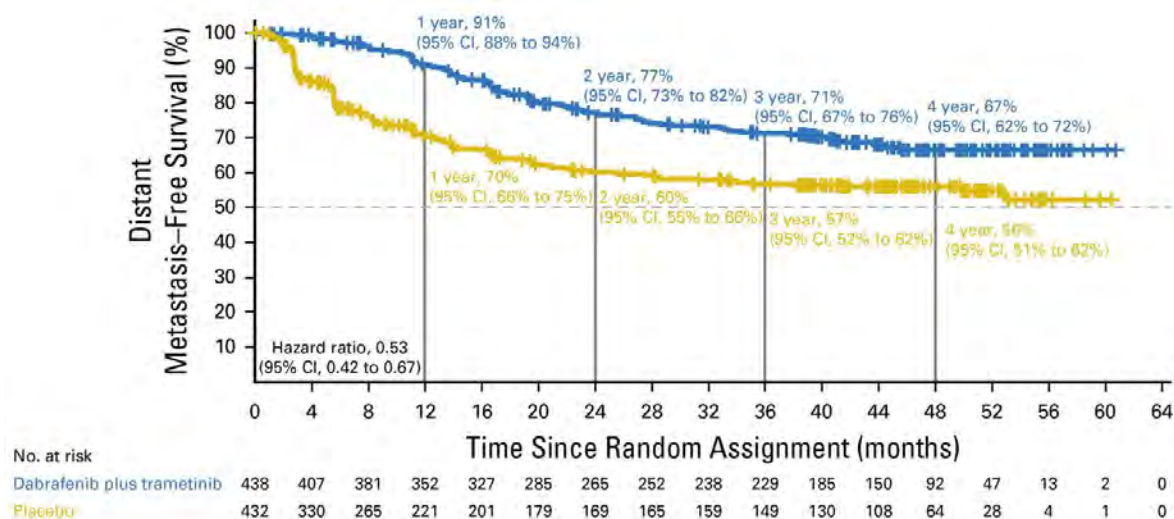
*dotyczy pacjentów, u których przed śmiercią nie doszło do nawrotu lub pojawienia się kolejnego czerniaka pierwotnego

W EPAR Mekinist i Tafinlar opisano wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla oceny przeżycia bez nawrotu, uwzględniającej alternatywne: sposób stratyfikacji, definiowanie zdarzeń podlegających analizie, wybór danych podlegających cenzorowaniu, sposób obliczania HR. Analiza ta wykazała niewielkie wahania wartości HR między 0,47 a 0,48. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia na podstawie wieloczynnikowego modelu Coxa, w którym za kowarianty przyjęto płeć, stopień klasyfikacji guza, obecność owrzodzeń, stan węzłów chłonnych, obecność lub brak przerzutów in-transit i podtyp czerniaka. Oszacowany w ten sposób HR wyniósł 0,43 (95% CI: 0,35; 0,53).

Predefiniowana analiza w podgrupach wykazała, że różnica w RFS jest IS niezależnie od wieku, stopnia zaawansowania choroby wg 7. wersji klasyfikacji AJCC oraz rodzaju przerzutów do węzłów chłonnych. Analiza post-hoc w podgrupach zależnych od obecności owrzodzeń również wykazała IS przewagę DAB + TRA nad PLC. Natomiast przeprowadzona post-hoc analiza w podgrupach wyróżnionych względem stopnia zaawansowania choroby wg 8. wersji klasyfikacji AJCC wykazała, że różnica między grupami jest nieistotna statystycznie w przypadku podgrupy ze stopniem zaawansowania IIIA⁴.

W przypadku punktu końcowego: czas do wystąpienia przerzutów odległych uzyskano IS wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla obu rozpatrywanych okresów. W publikacji Long 2017 podano, że wystąpienie odległych przerzutów lub zgon stwierdzono u 110 (25%) chorych leczonych ocenianą interwencją oraz 152 (35%) pacjentów przyjmujących PLC – zaistniała różnicę uznano za istotną klinicznie. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w EPAR Mekinist i Tafinlar, współczynnik przeżycia bez odległych przerzutów na podstawie analizy danych dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł w grupie leczonej terapią skojarzoną DAB + TRA 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94) dla 1 roku, 0,77 (95% CI: 0,73; 0,82) dla 2 lat i 0,71 (95% CI: 0,67; 0,76) dla 3 lat oraz odpowiednio 0,70 (95% CI: 0,66; 0,75), 0,60 (95% CI: 0,55; 0,66) i 0,57 (95% CI: 0,52; 0,62) dla PLC. Na poniższym rysunku przedstawiono przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla przeżycia bez odległych przerzutów na podstawie wyników dłuższego okresu obserwacji.

Rysunek 3. Przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS) – wyniki dla daty odcięcia: 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)



W badaniu COMBI-AD oceniano również czas wolny od progresji z uwzględnieniem cenzorowania danych pacjentów, których zgon nastąpił z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia (FFR – ang. *freedom from relapse*). Wyniki dla tego punktu końcowego zostały przedstawione jedynie w publikacji Long 2017 dla krótszego okresu obserwacji i są bardzo zbliżone do wyników RFS. W grupie DAB + TRA odnotowano 163 (37%) nawroty choroby, natomiast w grupie PLC – 247 (57%). Odnotowano dwa zgony związane z czerniakiem lub przyjmowanym leczeniem – oba w grupie przyjmującej ocenianą interwencję.

⁴ Wśród zmian jakie nastąpiły w 8. edycji klasyfikacji AJCC jest stworzenie czwartej podgrupy (IIID) w ramach III stopnia zaawansowania choroby. Stopień zaawansowania IIIA obejmuje chorych o następującej charakterystyce: pierwotna zmiana do 1 mm niezależnie od występowania owrzodzenia lub nie/zmiana wielkości >1,0 mm do 2,0 mm bez owrzodzeń; zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych bez objawów klinicznych; brak przerzutów in-transit, satelitarnych i mikrosatelitarnych

Źródło: <https://cancerstaging.org/CSE/Physician/Documents/Melanoma%202.2.18.pdf> [data dostępu: 18.02.2019 r.]

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

6.3.2.1. Wyniki badania COMBI-AD

Zgodnie z informacją w EPAR Mekinist i Tafinlar dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu rozpoczęcia leczenia do 30. dnia po zakończeniu przyjmowania terapii. Dłuższy okres raportowania obejmował ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i przypadki nowotworów złośliwych.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30.06.2017 r.), mediana czasu obserwacji 33,6 mies.

Zgony

Odnotowano 1 zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym (zapalenie płuc), który wystąpił w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA.

Inne zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należą: gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów).

Należy zwrócić uwagę na wysokie odsetki chorych zaprzestających leczenia lub redukujących dawkowanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (odpowiednio 38% i 26% w grupie DAB + TRA vs. 3% w obu przypadkach w grupie PLC). Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było IS ponad 9-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutkującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe.

Wystąpienie nowego czerniaka pierwotnego odnotowano w przypadku 11 (3%) chorych z grupy DAB + TRA i 10 (2%) w grupie PLC. Rak płaskonabłonkowy skóry lub rogowiak kolczystokomórkowy wystąpiły u 8 (2%) pacjentów z grupy DAB + TRA i 7 (2%) chorych przyjmujących PLC. Rak podstawnokomórkowy raportowano u 19 (4%) chorych stosujących ocenianą interwencję i 14 (3%) pacjentów z grupy PLC. Natomiast nowotwory złośliwe niezlokalizowane w skórze stwierdzono u odpowiednio 10 (2%) i 4 (1%) chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u > 10% chorych stosujących DAB + TRA. Poza astenią i nadciśnieniem tętniczym (dla których nie wykazano IS różnic między grupami), wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych występowały IS częściej w ramieniu ocenianej interwencji. W Tabela 14 zaprezentowano natomiast dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (3. lub 4. stopnia) występujących u ≥ 4% chorych z grupy DAB + TRA – niezależnie od rodzaju zdarzenia prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie leczonej DAB + TRA było od ok. 3 do ok. 19 razy większe niż w przypadku chorych przyjmujących placebo.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych z grupy DAB + TRA w badaniu COMBI-AD

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	422 (97)	380 (88)	1,10 (1,06; 1,15); p<0,0001	9,05 (5,59; 12,51); p<0,0001
Ciężkie zdarzenia niepożądane	155 (36)	44 (10)	3,50 (2,57; 4,76); p<0,0001	25,45 (20,12; 30,78); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki	289 (66)	65 (15)	4,42 (3,49; 5,58); p<0,0001	51,39 (45,82; 56,96); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	167 (38)	11 (3)	15,08 (8,31; 27,35); p<0,0001	35,84 (31,04; 40,65); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	114 (26)	12 (3)	9,43 (5,28; 16,85); p<0,0001	23,43 (19,02; 27,84); p<0,0001
Gorączka	273 (63)	47 (11)	5,77 (4,36; 7,63); p<0,0001	51,88 (46,47; 57,29); p<0,0001
Zmęczenie	204 (47)	122 (28)	1,66 (1,39; 1,99); p<0,0001	18,66 (12,33; 24,98); p<0,0001

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Nudności	172 (40)	88 (20)	1,94 (1,56; 2,42); p<0,0001	19,17 (13,21; 25,13); p<0,0001
Ból głowy	170 (39)	102 (24)	1,66 (1,35; 2,03); p<0,0001	15,47 (9,38; 21,56); p<0,0001
Dreszcze	161 (37)	19 (4)	8,42 (5,33; 13,28); p<0,0001	32,61 (27,68; 37,55); p<0,0001
Biegunka	144 (33)	65 (15)	2,20 (1,69; 2,86); p<0,0001	18,06 (12,50; 23,62); p<0,0001
Wymioty	122 (28)	43 (10)	2,82 (2,04; 3,88); p<0,0001	18,09 (13,01; 23,17); p<0,0001
Artralgia	120 (28)	61 (14)	1,95 (1,48; 2,58); p<0,0001	13,47 (8,13; 18,80); p<0,0001
Wysypka	106 (24)	47 (11)	2,24 (1,63; 3,07); p<0,0001	13,49 (8,50; 18,48); p<0,0001
Kaszel	73 (17)	33 (8)	2,20 (1,49; 3,24); p=0,0001	9,14 (4,83; 13,46); p<0,0001
Mialgia	70 (16)	40 (9)	1,74 (1,21; 2,50); p=0,0030	6,83 (2,43; 11,24); p=0,0024
Podwyższony poziom ALT	67 (15)	6 (1)	11,09 (4,86; 25,29); p<0,0001	14,01 (10,45; 17,58); p<0,0001
Choroba grypopodobna	67 (15)	29 (7)	2,29 (1,52; 3,47); p=0,0001	8,69 (4,56; 12,82); p<0,0001
Podwyższony poziom AST	63 (14)	7 (2)	8,94 (4,14; 19,29); p<0,0001	12,86 (9,35; 16,38); p<0,0001
Ból kończyny	60 (14)	38 (9)	1,57 (1,07; 2,30); p=0,0216	5,00 (0,80; 9,20); p=0,0197
Astenia	58 (13)	42 (10)	1,37 (0,94; 1,99); p=0,0980	3,61 (-0,63; 7,85); p=0,0954
Obrzęk obwodowy	58 (13)	19 (4)	3,03 (1,84; 5,00); p<0,0001	8,94 (5,20; 12,67); p<0,0001
Suchość skóry	55 (13)	32 (7)	1,71 (1,13; 2,58); p=0,0116	5,24 (1,25; 9,22); p=0,009
Trądzikopodobne zapalenie skóry	54 (12)	10 (2)	5,36 (2,77; 10,39); p<0,0001	10,10 (6,69; 13,51); p<0,0001
Zaparcia	51 (12)	27 (6)	1,88 (1,20; 2,93); p=0,0058	5,47 (1,69; 9,26); p=0,0046
Nadciśnienie	49 (11)	35 (8)	1,39 (0,92; 2,10); p=0,1177	3,16 (-0,77; 7,09); p=0,1148
Zmniejszenie apetytu	48 (11)	25 (6)	1,91 (1,20; 3,03); p=0,0065	5,25 (1,57; 8,92); p=0,0052
Rumień	48 (11)	14 (3)	3,40 (1,91; 6,08); p<0,0001	7,79 (4,41; 11,18); p<0,0001

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; nd. – nie dotyczy; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Tabela 14. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 4\%$ chorych z grupy DAB + TRA na podstawie publikacji Long 2017

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	180 (41)	61 (14)	2,93 (2,26; 3,79); p<0,0001	27,26 (21,58; 32,93); p<0,0001
Gorączka	23 (5)	2 (<1)	11,42 (2,71; 48,14); p=0,0009	4,82 (2,63; 7,02); p<0,0001
Zmęczenie	19 (4)	1 (<1)	18,87 (2,54; 140,33); p=0,0041	4,14 (2,16; 6,11); p<0,0001
Podwyższony poziom ALT	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,0072	3,45 (1,62; 5,27); p=0,0002
Podwyższony poziom AST	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,0072	3,45 (1,62; 5,27); p=0,0002
Nadciśnienie	25 (6)	8 (2)	3,10 (1,42; 6,80); p=0,0047	3,90 (1,37; 6,43); p=0,0025

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

6.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Tafinlar i Mekinist w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania terapii skojarzonej trametytibem i dabrafenibem wskazano na możliwość wystąpienia nowych nowotworów złośliwych, raka płaskonabłonkowego skóry (cuSCC), nowego czerniaka pierwotnego lub nowotworów złośliwych o lokalizacji poza skórą. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametytibem zgłaszano przypadki krwotoków, w tym krwotoków rozległych i krwotoków śmiertelnych. W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametytibem 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.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Tafinlar i Mekinist przedstawiono poniżej. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$, częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem (1076 pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji, nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenia układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy), brodawczak (brodawczak, brodawczak skóry), brodawka łojotokowa (czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania)
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość na leki)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia, zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, krwotok (krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon)
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry, świąd, wysypka, zacerwienie (rumień, rumień uogólniony)
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśni (w tym sztywność mięśniowo-szkieletowa)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; cuSCC – rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma)

EMA

Odnaleziono 2 komunikaty bezpieczeństwa dotyczące terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem o wystąpieniu sepsy.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c, data dostępu 28.06.2018 r.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla produktów leczniczych Mekinist lub Tafinlar.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

WHO

W bazie VigiAccess nie ma możliwości wyodrębnienia zgłoszeń dotyczących terapii skojarzone DAB + TRA. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dabrafenibu w monoterapii oraz trametynibu w monoterapii były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio: 4055; 3945), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy (odpowiednio: 1391; 1249), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (1301; 1299) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1287; 1351). Należy zwrócić uwagę, że w obrębie kategorii „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy” zdecydowaną większość stanowią zgłoszenia dotycząca progresji choroby lub wystąpienia przerzutów.

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Zgodnie załącznikiem do zlecenia oraz zgodnie z ustawową definicją RDTL, u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu, w związku z czym komparatorem podstawowym dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jest obserwacja (placebo).

Ponadto ze względu na rejestrację w Europie niwolumabu i pembrolizumabu we wskazaniu zbliżonym, lecz szerszym od wnioskowanego (niwolumab: w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji; pembrolizumab: w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji) w ramach niniejszej analizy za komparatory dodatkowe uznano niwolumab i pembrolizumab.

6.3.3.1. Niwolumab – wyniki badania CheckMate 238

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badania rejestracyjnego niwolumabu dla powyższego wskazania (CheckMate 238). W badaniu tym porównywano stosowanie niwolumabu z ipilimumabem u chorych na czerniaka stopnia III lub IV po całkowitej resekcji. W niniejszym rozdziale raportowano jedynie wyniki dla ramienia niwolumabu.

Tabela 15. Charakterystyka badania niwolumabu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 238 (Weber 2018, Weber 2018 – abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: bd <u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg co 2 tyg. <u>Komparator:</u> Ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.) dla daty odcięcia w publikacji; okres obserwacji w abstrakcie min. 24 mies.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ≥15 lat czerniak stopnia IIIb/c lub IV (AJCC siódma edycja) potwierdzony histologicznie i usunięty w całości chirurgicznie, wolny od choroby po operacji i z ujemnymi marginesami w usuniętych próbkach; status ECOG 0-1; przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub usunięte przerzuty odległe; całkowita regionalna limfadenektomia lub resekcja węzłów chłonnych w przebiegu 12 mies. przed procesem randomizacji. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> czerniak oka; choroby autoimmunologiczne w wywiadzie; przebyty nowotwór inny niż czerniak bez kompletnej remisji przez ponad 3 lata; systematyczne leczenie glukokortykosteroidami; przebyta ogólnoustrojowa terapia czerniaka. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa niwolumabu: 453	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od przerzutów (RFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo, RFS w zależności od ekspresji PDL-1, jakość życia zależna od stanu zdrowia, przeżycie wolne od odległych przerzutów.

Skróty: ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, OS – przeżycie całkowite, PD-1 – receptor programowanej śmierci-1, RFS – przeżycie bez nawrotu choroby, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką

Populacja badania CheckMate 238 jest szersza od populacji, której dotyczy zlecenie MZ. Do badania włączano pacjentów ≥ 15 roku życia, z potwierdzonym histologicznie czerniakiem skóry stopnia IIIB/C lub IV, po całkowitej resekcji. Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od obecności mutacji BRAF bądź jej braku. Jednakże autorzy publikacji z badania przeprowadzili analizę skuteczności dla podgrupy pacjentów z mutacją BRAF. Ponadto przeprowadzono również analizę skuteczności dla podgrupy pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB i IIIC.

Przeżycie całkowite

Pomimo, iż przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CheckMate 238, w publikacjach z powyższego badania nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego.

Jednakże w wytycznych NICE z 2019 r. dotyczących leczenia adjuwantowego niwolumabem wskazano, że w trakcie przygotowywania wytycznych dojrzałe dane dotyczące całkowitego przeżycia z trwającego badania klinicznego CheckMate 238 nie były dostępne. Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące całkowitego przeżycia z nieplanowanej analizy dla okresu obserwacji co najmniej 24 miesiące. Choć ogólne dane dotyczące przeżycia były bardzo niedojrzałe, to między konsultantami i zaproszonymi ekspertami klinicznymi opierającymi się o własne szerokie doświadczenie z immunoterapią stosowaną w innych nowotworach, była zgoda co do tego, że korzyści z przeżycia wolnego od nawrotu raportowane w CheckMate 238 przełożą się w pewnym stopniu na korzyści dla przeżycia całkowitego. Komitet uznał zatem, 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.

Jakość życia

Wyniki jakości życia w obu grupach pozostały zbliżone do wartości wyjściowych bez żadnych klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do całkowitego wyniku EORTC QLQ-C30 oraz poszczególnych domen, jak również wyników wskaźnika użyteczności EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ-5D VAS (ang. Visual Analogue Scale).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CheckMate 238 w grupie pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival) oraz mediana przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS, ang. distant metastasis-free survival) nie została osiągnięta dla okresu obserwacji wynoszącego min. 24 miesiące. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka pacjentów.

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%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu na podstawie badania CheckMate 238

Punkt końcowy	Niwolumab
Współczynnik RFS dla populacji ITT (N=453)	70,5% (95% CI: 66,1; 74,5) – dla obserwacji 12 mies. 66,4% (95% CI: 66,8; 70,6) – dla obserwacji 18 mies. 62,6% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIB i IIIC stopnia (N=367)	72,3% (95% CI: 67,4; 76,7) – dla obserwacji 12 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIB stopnia (N=165)	70,8% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIC stopnia (N=203)	58,0% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów z mutacją BRAF (N=187)	61,9% (N=187) – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik DMFS	80,2% (95%CI: 75,6; 83,9) – dla obserwacji 12 mies. 70,5% – dla obserwacji 24 mies.

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival); DMFS – przeżycie bez odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)

Bezpieczeństwo

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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu CheckMate 238

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab N=452	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia n (%)	Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	438 (96,9)	115 (25,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	79 (17,5)	-
Zgony związane z zastosowanym leczeniem	0 (0,0)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse events)	385 (85,2)	65 (14,4)
Zmęczenie	156 (34,5)	2 (0,4)
Biegunka	110 (24,3)	7 (1,5)
Świąd	105 (23,2)	0 (0,0)
Wysypka	90 (19,9)	5 (1,1)
Nudności	68 (15,0)	1 (0,2)
Ból stawów	57 (12,6)	1 (0,2)
Astenia	57 (12,6)	1 (0,2)
Niedoczynność tarczycy	49 (10,8)	1 (0,2)
Ból głowy	44 (9,7)	1 (0,2)
Ból brzucha	29 (6,4)	0 (0,0)
Wzrost poziomu ALT	28 (6,2)	5 (1,1)
Wzrost poziomu AST	25 (5,5)	2 (0,4)
Wysypka grudkowo-plamista (ang. maculopapular rash)	24 (5,3)	0 (0,0)
Zapalenie stawów	7 (1,5)	2 (0,4)
Gorączka	7 (1,5)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	44 (9,7)	21 (4,6)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	35 (7,7)	16 (3,5)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

6.3.3.2. Pembrolizumab – wyniki badania Eggermont 2018

Tabela 18. Charakterystyka badania pembrolizumabu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-054 (Eggermont 2018, Coens 2018 – abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy (randomizacja ze stratyfikacją według stopnia nowotworu i regionu geograficznego), hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana 15,1 mies. (w grupie pembrolizumabu – 14,7 mies., w grupie placebo 15,4 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≥ 18 z potwierdzonym histologicznie czerniakiem skóry z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych; czerniak stopnia IIIA (pacjenci z czerniakiem N1a musieli mieć przynajmniej jeden mikroprzerzut o wymiarach > 1 mm w miejscu największej średnicy) albo stopnia IIIB lub IIIC bez przerzutów tranzytowych – zgodnie z <i>American Joint Committee on Cancer</i> wersja 7.; całkowita regionalna limfadenektomia wykonana w ciągu 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. <p>Ponadto wymagano materiału z biopsji węzłów chłonnych z dodatnim wynikiem względem czerniaka do oceny patologicznej pod względem ekspresji PD-L1.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wynik stanu sprawności ECOG > 1 (Eastern Cooperative Oncology Group), gdzie zakres wyników waha się od 0 do 5, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą niepełnosprawność; występowanie: chorób autoimmunologicznych, niekontrolowanych infekcji, stosowanie układowych glikokortykosteroidów lub wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia czerniaka; <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa pembrolizumabu: 514 Grupa placebo: 505</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez nawrotu choroby (RFS). <p>Powyższy punkt oceniano w populacji ITT (ang. intent-to-treat) oraz w podgrupie z g dodatnim wynikiem PD-L1.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo, jakość życia związana ze zdrowiem.

Skróty: ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, OS – przeżycie całkowite, DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1,

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Populacja badania KEYNOTE-054 jest szersza od populacji, której dotyczy zlecenie MZ. Do badania włączano pacjentów z potwierdzonym histologicznie czerniakiem skóry stopnia III, po całkowitej resekcji niezależnie od obecności mutacji BRAF bądź jej braku. Jednakże autorzy publikacji z badania przeprowadzili analizę skuteczności dla podgrupy pacjentów z mutacją BRAF.

Przeżycie całkowite

Pomimo, iż przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-054, w publikacji z powyższego badania nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego.

Jednakże w wytycznych NICE z 2018 r. dotyczących leczenia adjuwantowego pembrolizumabem wskazano, że w trakcie przygotowywania wytycznych dojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były dostępne. Komitet uznał, w oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Komitet stwierdził jednak, 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.

Jakość życia

W badaniu Keynote-054 jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Podstawowym punktem oceny jakości życia była ocena ogólnego zdrowia (global health/QoL, GHQ) zmierzona za pomocą

kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyniki dla podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 były punktami drugorzędowymi oceny jakości życia. Ocenę przeprowadzano w trakcie i po leczeniu.

Średnia ocena GHO była o 2,2 punktu (95%CI: -4,3; -0,2), 1,1 punktu (95%CI: -3,2; 0,9) i 2,2 punktu (95%CI: 4,8; 0,4) niższa w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą placebo odpowiednio dla średniego całkowitego wyniku, wyniku podczas terapii i wyniku po zakończeniu terapii. Różnice między grupami nie były większe od minimalnej różnicy istotnej klinicznie wynoszącej 5 pkt. Wyniki dla poszczególnych podskal kwestionariusza wykazały podobne zależności, stałe w czasie, a różnice między grupami nigdy nie osiągnęły poziomu minimalnej różnicy istotnej klinicznie.

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu Eggermont 2018 mediana przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival) oraz mediana przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS, ang. distant metastasis-free survival) nie została osiągnięta w żadnej z grup dla okresu obserwacji wynoszącego 15,1 mies. (mediana). Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka pacjentów.

W badaniu Eggermont 2018 po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia bez nawrotu choroby wyniósł 75,4% (95%CI: 71,3; 78,9) w grupie pembrolizumabu i 61,0% (95%CI: 56,5; 65,1) w grupie placebo. Natomiast po 18 miesiącach obserwacji współczynniki przeżycia bez nawrotu choroby wyniosły odpowiednio: 71,4% (95%CI: 66,8; 75,4) i 53,2% (95%CI: 47,9; 58,2). 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; p<0,001).

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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W badaniu KEYNOTE-054 wykazano ponadto, że terapia pembrolizumabem statystycznie istotnie wydłużyła przeżycie bez odległych przerzutów w porównaniu z terapią placebo (HR=0,53; 99%CI: 0,37; 0,76 – wynik dla całej populacji z badania).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z placebo na podstawie badania KEYNOTE-054

Punkt końcowy	Pembrolizumab	Placebo	HR
	n/N (%)		
RFS dla populacji ITT*	135/514 (26,3%)	216/505 (42,8%)	0,57 (98,4%CI: 0,43; 0,74) p<0,001
RFS dla podgrupy pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E*	54/186 (29,0%)	94/209 (45,0%)	0,57 (99%CI: 0,37; 0,89) p<0,001**
RFS dla podgrupy pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E lub V600K*	59/210 (28,1%)	105/231 (45,5%)	0,54 (99%CI: 0,36; 0,83) p<0,001**
DMFS dla populacji ITT *	78/514 (15,2%)	138/505 (27,3%)	0,53 (99%CI: 0,37; 0,76)

*Wynik w postaci liczby pacjentów

**Wyniki zaczerpnięte z suplementu do publikacji

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), DMFS – przeżycie bez odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

Bezpieczeństwo

W badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia (RR=1,03, p=0,075), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse event) (RR=1,18, p<0,001) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo. W grupie pembrolizumabu pacjenci statystycznie istotnie częściej rezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz TRAE w porównaniu z grupą placebo. Ponadto w badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia (RR=1,71, p<0,001), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) (RR=4,35, p<0,001) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia raportowane u >10% chorych z grupy pembrolizumabu, odnotowane w badaniu KEYNOTE-054

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI) [^]	RD (95%CI) [^]
	n (%)	n (%)	p	p
Zdarzenia niepożądane ogółem	475 (93,3)	453 (90,2)	1,03 (1,00; 1,07) p=0,075	3,08 (-0,30; 6,46) p=0,074
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	70 (13,8)	11 (2,2)	6,28 (3,36; 11,71) p<0,001	11,56 (8,31; 14,82) p<0,001
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)				
Ogółem	396 (77,8)	332 (66,1)	1,18 (1,09; 1,27) p<0,001	11,66 (6,17; 17,16) p<0,001
Prowadzące do przerwania leczenia	66 (13,0)	8 (1,6)	8,14 (3,95; 16,77) p<0,001	11,37 (8,26; 14,49) p<0,001
Zmęczenie lub astenia	189 (37,1)	167 (33,3)	1,12 (0,94; 1,32) p=0,199	3,86 (-2,02; 9,75) p=0,198
Reakcja skórna	144 (28,3)	92 (18,3)	1,54 (1,23; 1,94) p<0,001	9,96 (4,79; 15,14) p<0,001
Wysypka	82 (16,1)	54 (10,8)	1,50 (1,09; 2,06) p=0,014	5,35 (1,16; 9,54) p=0,012
Świąd	90 (17,7)	51 (10,2)	1,74 (1,26; 2,40) p<0,001	7,52 (3,28; 11,76) p<0,001
Biegunka	97 (19,1)	84 (16,7)	1,14 (0,87; 1,48) p=0,336	2,32 (-2,40; 7,05) p=0,335
Ból stawów	61 (12)	55 (11)	1,09 (0,78; 1,54) p=0,608	1,03 (-2,90; 4,96) p=0,608
Nudności	58 (11,4)	43 (8,6)	1,33 (0,91; 1,93) p=0,135	2,83 (-0,86; 6,52) p=0,133
Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi				
Ogółem	190 (37,3)	45 (9,0)	4,16 (3,08; 5,62) p<0,001	28,36 (23,48; 33,25) p<0,001
Zaburzenia endokrynologiczne	119 (23,4)	25 (5,0)	4,69 (3,11; 7,10) p<0,001	18,40 (14,26; 22,54) p<0,001
Niedoczynność tarczycy	73 (14,3)	14 (2,8)	5,14 (2,94; 8,99) p<0,001	11,55 (8,18; 14,92) p<0,001
Nadczynność tarczycy	52 (10,2)	6 (1,2)	8,55 (3,70; 19,72) p<0,001	9,02 (6,22; 11,82) p<0,001

[^] oszacowanie własne analityków Agencji

RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3. raportowane u >2% chorych z grupy pembrolizumabu, odnotowane w badaniu KEYNOTE-054

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI) [^]	RR (95%CI) [^]
	n (%)	n (%)	p	p
Zdarzenia niepożądane ogółem	161 (31,6)	93 (18,5)	1,71 (1,37; 2,14) p<0,001	13,10 (7,83; 18,38) p<0,001
TRAE ogółem	75 (14,7)	17 (3,4)	4,35 (2,61; 7,26) p<0,001	11,35 (7,89; 14,81) p<0,001
Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi ogółem	36 (7,1)	3 (0,6)	11,83 (3,67; 38,18) p<0,001	6,48 (4,15; 8,80) p<0,001

RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

6.3.3.3. Wyniki metaanalizy sieciowej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne (Koruth 2019 i Toor 2019), przedstawiające wyniki metaanalizy sieciowej danych z badań RCT dotyczących leczenia

adjuwantowego pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry. Obie metaanalizy poprzedzone były przeglądem systematycznym literatury.

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 trametytibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem 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 trametytibem 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 trametytibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. serious adverse events) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

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 (HR=0,88; 95% przedział wiarygodności [CrI, ang. credible interval] 0,62; 1,24) oraz dla porównania niwolumabu z dabrafenibem i trametytibem (HR=1,07; 95%CrI: 0,77; 1,48). Wyniki analizy przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR dały odmienne wyniki, niż przy założeniu stałej wartości HR:

- w porównaniu z dabrafenibem i trametytibem, terapia niwolumabem skutkowała IS zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby w czasie trwania terapii; HR=5;25 (95%CrI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach terapii i HR=0,26 (95%CrI: 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%CrI: 0,10; 0,93), a wyniki po tym okresie były porównywalne.

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

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem we wskazaniu: adjuwantowe leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA). Ocenę EMA oparto na kluczowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii adjuwantowej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji przeprowadzona przez EMA (źródło: EPAR – Assessment report Tafinlar; : EPAR – Assessment report Mekinist)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Dowody na skuteczność terapii skojarzonej trametytibem i dabrafenibem u dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry III stopnia z obecnością mutacji BRAF V600 po resekcji pochodzą z badania RCT, kontrolowanego placebo – BRF115532.</p> <p>W badaniu wykazano, że terapia wspomagająca dabrafenibem i trametytibem prowadzi do statystycznie istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby RFS (ang. recurrence free survival) (HR=0,47, 95%CI: 0,39; 0,58, p=1,53*10⁻¹⁴). Wyniki z dłuższego okresu obserwacji były spójne. Mediana okresu obserwacji wyniosła 44 miesiące w grupie dabrafenibu i trametytibu oraz 42 miesiące w</p>	<p>Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w badaniu BRF115532 był zbliżony do obserwowanego w populacji z przerzutowym czerniakiem, oraz zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były (występowanie u co najmniej 20% pacjentów): gorączka, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 również występowały częściej w grupie interwencji niż w grupie placebo (41% vs 14%). Najczęściej występującymi zdarzeniami</p>	<p>Wykazano, że leczenie adjuwantowe czerniaka w stadium III dabrafenibem + trametytibem prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS), jak również do zwiększenia odsetka wyleczeń. Wyniki RFS są wspierane korzystnym trendem obserwowanym dla OS oraz wynikami drugorzędowych punktów końcowych (DMFS, FFR), jak również spójnymi wynikami analiz w podgrupach. Wyniki skuteczności przewyższają toksyczność obserwowaną podczas leczenia skojarzonego.</p>

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>grupie placebo.</p> <p>W pierwszej, wstępnej analizie przeżycia mediana OS dla obu grup nie zostały osiągnięte. HR wyniósł 0,57 (95%CI: 0,42; 0,79), a granica istotności statystycznej nie została osiągnięta.</p> <p>Niedojrzałe wyniki drugorzędowych punktów końcowych: przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS, ang. distant metastasis-free survival) oraz czas wolny od nawrotu choroby (FFR, ang. Freedom From Relapse) są uważane za wspierające dla wyników RFS.</p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w ocenie jakości życia zależnej od zdrowia pomiędzy grupami.</p>	<p>niepożądanymi stopnia 3/4 w ramieniu terapii skojarzonej były: nadciśnienie tętnicze, gorączka i zmęczenie. Ponad jedna trzecia pacjentów (36%) doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych SAEs (ang. Serious Adverse Events). Najczęstszymi SAEs w ramieniu terapii skojarzonej były: gorączka (15%), dreszcze (3%) zmniejszona frakcja wyrzutowa (3%). W grupie placebo SAEs występowały rzadko.</p>	

RFS – czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. recurrence free survival), FFR – czas wolny od nawrotu choroby (ang. Freedom From Relapse), DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

Źródło: EMA Tafinlar, EMA Mekinist

Ocenę relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w analizowanej populacji przygotowaną przez ekspertów na prośbę Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w populacji pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji wg opinii ekspertów klinicznych

Dane eksperta	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Korzyści	<p>Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem i trametytibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu >1 mm, IIIB/C; wg klasyfikacji AJCC wersja 7) wykazało poprawę RFS (HR 0,47), DMFS (HR 0,51; 91% vs 70% po roku, 77% vs 60% po 2 latach i 71% vs 57% po 3 latach) i OS (HR 0,57) w stosunku do placebo. Korzyść z leczenia ocenianą terapią obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem i trametytibem (RFS: 54%, HR: 0,49; DMFS: 67%; HR: 0,53). Ponadto model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wyniósł 17%. Badanie to jest jedynym oprócz badania z ipilimumabem, które wykazało bezwzględną istotną poprawę przeżyć. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu z trametytibem był zgodny z obserwowanym w badaniach, obejmującym chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania. Jest to opcja zarejestrowana do terapii i rekomendowana przez zalecenia polskie i międzynarodowe.</p>	<p>W badaniu klinicznym COMBI-AD, w którym oceniano chorych w stopniu IIIA, IIIB, IIIC z mutacją BRAF (V600E, V600K) w ramieniu z dabrafenibem i trametytibem stosowanymi przez 12 miesięcy uzyskano korzyść w postaci poprawy RFS w rocznej obserwacji z 56% do 88%, a w 3-letniej obserwacji z 39% do 58%. Uzyskano również poprawę OS w obserwacji 3-letniej z 77% do 86%.</p>	<p>Terapia adjuwantowa dabrafenib i trametytib znacząco obniża ryzyko wznowy (o 53%) oraz wydłuża czas przeżycia wolnego od wznowy (po 3 latach wznowę miało 58% pacjentów w grupie interwencji vs 39% w grupie placebo). 3-letnie przeżycie wyniosło 86% w porównaniu do placebo 77%.</p>
Ryzyko	bd	bd	bd

Dane eksperta	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Relacja korzyści do ryzyka	<i>Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych, dobrze tolerowana, stosowana doustnie. Poprawia przeżycie wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite. Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku aż 17%. Toksyczność terapii jest znana i akceptowalna.</i>	<i>Leczenie uzupełniające za pomocą leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (dabrafenibem z trametynibem dla populacji z obecnością mutacji BRAF) lub immunoterapii anty-PD-1 (nivolumabem lub pembrolizumabem) jest nowym standardem po resekcji czerniaków zagrożonym wysokim ryzykiem nawrotu choroby (stopnie resekcyjne IIIA-IV) zgodnie z zaleceniami amerykańskimi i polskimi.</i>	<i>Dłuższy czas przeżycia wolny od nawrotu.</i>

AJCC – American Joint Committee on Cancer, BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf, RFS – czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. recurrence free survival), DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), bd – brak danych

8. Konkurencyjność cenowa

W najnowszych wytycznych klinicznych NCCN i NICE poza terapią adjuwantową dabrafenibem i trametynibem, u pacjentów z czerniakiem stopnia III, po całkowitej resekcji rekomendowana jest terapia wspomagająca z zastosowaniem niwolumabu lub pembrolizumabu. Ze względu na powyższe oraz rejestrację w UE niwolumabu i pembrolizumabu we wskazaniu zbliżonym do analizowanego w ramach niniejszego raportu powyższe leki przyjęto za komparatory dodatkowe.

Zgodnie z danymi ze zlecenia MZ wnioskowana jest refundacja 3-miesięcznej terapii, która wymaga zużycia 360 kapsułek o gramaturze 75 mg leku Tafinlar (dabrafenib) oraz 90 kapsułek o gramaturze 2 mg leku Mekinist (trametynib). Przyjęto, że w ramach terapii zostaną wykorzystane opakowania leku Tafinlar zawierające 120 kapsułek, a nie 28 kapsułek. Koszt 3-miesięcznej terapii zaczerpnięto ze zlecenia MZ. Oszacowane na podstawie kosztu ze zlecenia MZ ceny za opakowanie leku Tafinlar oraz Mekinist są [REDACTED] od cen leków z Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz [REDACTED] od realnej ceny oszacowanej na podstawie komunikatu DGL za październik 2018 r. Ze względu na powyższe przeprowadzono 3 warianty oszacowań.

Zgodnie z ChPL Opdivo zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka, po całkowitej resekcji wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie co 2 tygodnie. Na podstawie AWA OT.4331.11.2017_Opdivo przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wyniesie 82,44 kg, przy czym dane te dotyczą pacjentów w stadium III i IV nieoperacyjnego czerniaka co stanowi pewne ograniczenie. Nivolumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz w fiolce o objętości 10 ml. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ nie różni się. Natomiast koszt 1 mg substancji czynnej, na podstawie danych z komunikatu DGL, jest różny choć bardzo zbliżony (odpowiednio 41,29 zł vs 41,11 zł). W celu uproszczenia obliczeń w ramach oszacowań na podstawie danych DGL uwzględniono większe opakowanie.

Zgodnie z ChPL Keytruda zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III, po całkowitej resekcji wynosi 200 mg co 3 tygodnie. Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg w fiolce. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia MZ nie różni się. Natomiast koszt 1 mg substancji czynnej, na podstawie danych DGL, jest różny (odpowiednio 69,18 zł vs 76,90 zł). W celu uproszczenia obliczeń w ramach oszacowań na podstawie danych DGL konserwatywnie przyjęto droższe opakowanie, które jest częściej refundowane. Zgodnie z danymi DGL za okres czerwiec-październik 2018 (od momentu wejścia na listę refundacyjną opakowania 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml) opakowanie 50 mg było kilkukrotnie (w październiku 2018 r. ok. 8-krotnie) częściej refundowane.

Obliczenia przeprowadzono dla okresu 3 miesięcy (zakładany okres refundacji we wniosku MZ) 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.

Liczba podań oraz dawek leków w okresie 3 miesięcy oraz 1 roku przedstawiono w tabeli poniżej. W oszacowaniach przyjęto, że płatnik publiczny będzie finansował zużyte opakowania leków, a nie zużyte mg.

Tabela 24. Liczba dawek oraz liczba zużytych mg poszczególnych produktów leczniczych

Produkt leczniczy	Liczba dawek na 3 miesiące	Liczba dawek na rok
Opdivo	7	27
Keytruda	5	18
Tafinlar	90	360
Mekinist	90	360

Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej Mekinist i Tafinlar dla 1 pacjenta wyniesie ok. 182,5 tys. zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL oraz ceny ze zlecenia MZ koszt ten wyniesie odpowiednio ok. 90,8 tys. zł i [REDACTED] tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 169 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 76,9 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 140,9 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 86,3 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL. W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii skojarzonej Mekinist+Tafinlar oraz komparatorów tj. niwolumabu i pembrolizumabu dla okresu 3-miesięcznego oraz rocznego.

Tabela 25. Dane kosztowe dla produktów leczniczych Mekinist (trametytib) i Tafinlar (dabrafenib), oraz terapii skojarzonej w przeliczeniu na 1 pacjenta

Dane kosztowe	Mekinist (trametytib) [brutto PLN]			Tafinlar (dabrafenib) [brutto PLN]			Mekinist+Tafinlar [brutto PLN]		
	Zlecenie MZ	Obw. MZ	Komunikat DGL	Zlecenie MZ	Obw. MZ	Komunikat DGL	Zlecenie MZ	Obw. MZ	Komunikat DGL
Koszt opakowania	[REDACTED]	26 195	5 233	[REDACTED]	34 627	25 040	[REDACTED]	60 822	30 273
Koszt 3-miesięcznej terapii	[REDACTED]	78 586	15 698	[REDACTED]	103 881	75 119	[REDACTED]	182 467	90 817
Koszt rocznej terapii	[REDACTED]	314 345	62 793	[REDACTED]	415 525	300 476	[REDACTED]	729 870	363 269

Tabela 18. Dane kosztowe dla terapii skojarzonej Mekinist (trametytib) + Tafinlar (dabrafenib), Opdivo (niwolumab), Keytruda (pembrolizumab), w przeliczeniu na jednego pacjenta

Dane kosztowe	Mekinist+Tafinlar [brutto PLN]			Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml [brutto PLN]		Keytruda (pembrolizumab) 50 mg, 1 fiołka [brutto PLN]	
	Zlecenie MZ	Obw. MZ	Komunikat DGL	Obw. MZ	Komunikat DGL	Obw. MZ	Komunikat DGL
Koszt opakowania	[REDACTED]	60 822	30 273	6 708	4 111	8 450	3 845
Koszt 3-miesięcznej terapii	[REDACTED]	182 467	90 817	140 874	86 338	168 995	76 900
Koszt rocznej terapii	[REDACTED]	729 870	363 269	543 372	333 018	608 383	276 838

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według danych otrzymanych od prof. Piotra Rutkowskiego 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 300-350 pacjentów rocznie. Natomiast w opinii prof. Nasierowskiej-Guttmejer szacowana populacja wynosi 200 osób rocznie, a w opinii dr Filipczyk-Cisarż 300 osób rocznie. Biorąc pod uwagę powyższe opinie, w ramach obliczeń przyjęto 2 warianty obliczeń: 1-wsz wariant – 200 pacjentów, 2-gi wariant – 350 pacjentów.

Koszt terapii skojarzonej Mekinist+Tafinlar obliczono na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ. Ponadto ze względu na to, że leki Mekinist i Tafinlar są obecnie refundowane w ramach programów lekowych oszacowano również koszt terapii na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27.12.2018 roku oraz realnej ceny obliczonej na podstawie danych DGL za październik 2018 r. Ceny pembrolizumabu oraz niwolumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc październik 2018 r. Założenie dotyczące szacowania kosztów przedstawiono szerzej w rozdziale 8.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii skojarzonej Mekinist + Tafinlar dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 300 do 350 pacjentów) wyniesie:

- od ok. [REDACTED] zł do ok. [REDACTED] zł przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ,
- od ok. 146,0 mln zł do ok. 255,5 mln zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenie MZ,
- od ok. 72,7 mln zł do ok. 127,1 mln zł przy uwzględnieniu ceny realnej na podstawie danych DGL.

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację dabrafenibu i trametynibu w analizowanej populacji, są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu czy pembrolizumabu przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, ale również przy uwzględnieniu danych DGL za październik 2018 r. ([REDACTED]). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniku wpływu na budżet płatnika publicznego, przy uwzględnieniu wielkości populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Dane kosztowe	Mekinist+Tafinlar [brutto mln PLN]			Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml [brutto mln PLN]		Keytruda (pemrolizumab) 50 mg, 1 fiol. [brutto mln PLN]	
	Zlecenie MZ	Obw.MZ	Komunikat DGL	Obw.MZ	Komunikat DGL	Obw.MZ	Komunikat DGL
Wariant 1 – 200 pacjentów							
Koszt 3- miesięcznej terapii populacji docelowej	[REDACTED]	36,5	18,2	28,2	17,3	33,8	15,4
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	[REDACTED]	146,0	72,7	108,7	66,6	121,7	55,4
Wariant 2 – 350 pacjentów							
Koszt 3- miesięcznej terapii populacji docelowej	[REDACTED]	63,9	31,8	49,3	30,2	59,1	26,9
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	[REDACTED]	255,5	127,1	190,2	116,6	212,9	96,9

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- <http://kce.fgov.be>,
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,

- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov.

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.02.2019 r. W związku ze znacznymi zmianami w zakresie sposobu postępowania w leczeniu czerniaka w ostatnich latach, w opracowaniu uwzględniono wytyczne publikacje z ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Stanowisko ekspertów 2017 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.</p> <p>Obecnie nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK [I, B].</p> <p>Interferon α-2b w dużych dawkach został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej m.in. do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III. Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, natomiast dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane [II, B]. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego interferonem α-2b odnieść mogą chorzy z owrzodziałym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych) [I, B].</p> <p>W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii [II, B].</p> <p>Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności [I, B]. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV.</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</p> <p>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Wyniki jedyne zakończone badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej radioterapii po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone [II, C]. Nie należy stosować uzupełniającej radioterapii po radykalnej limfadenektomii.</p> <p>Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry zgodnie z wytycznymi przedstawiono na ryc. 2.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego zalecanym leczeniem podstawowym jest obserwacja ultrasonograficznej węzłów chłonnych lub całkowite usunięcie węzłów. Zaleca się również leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub

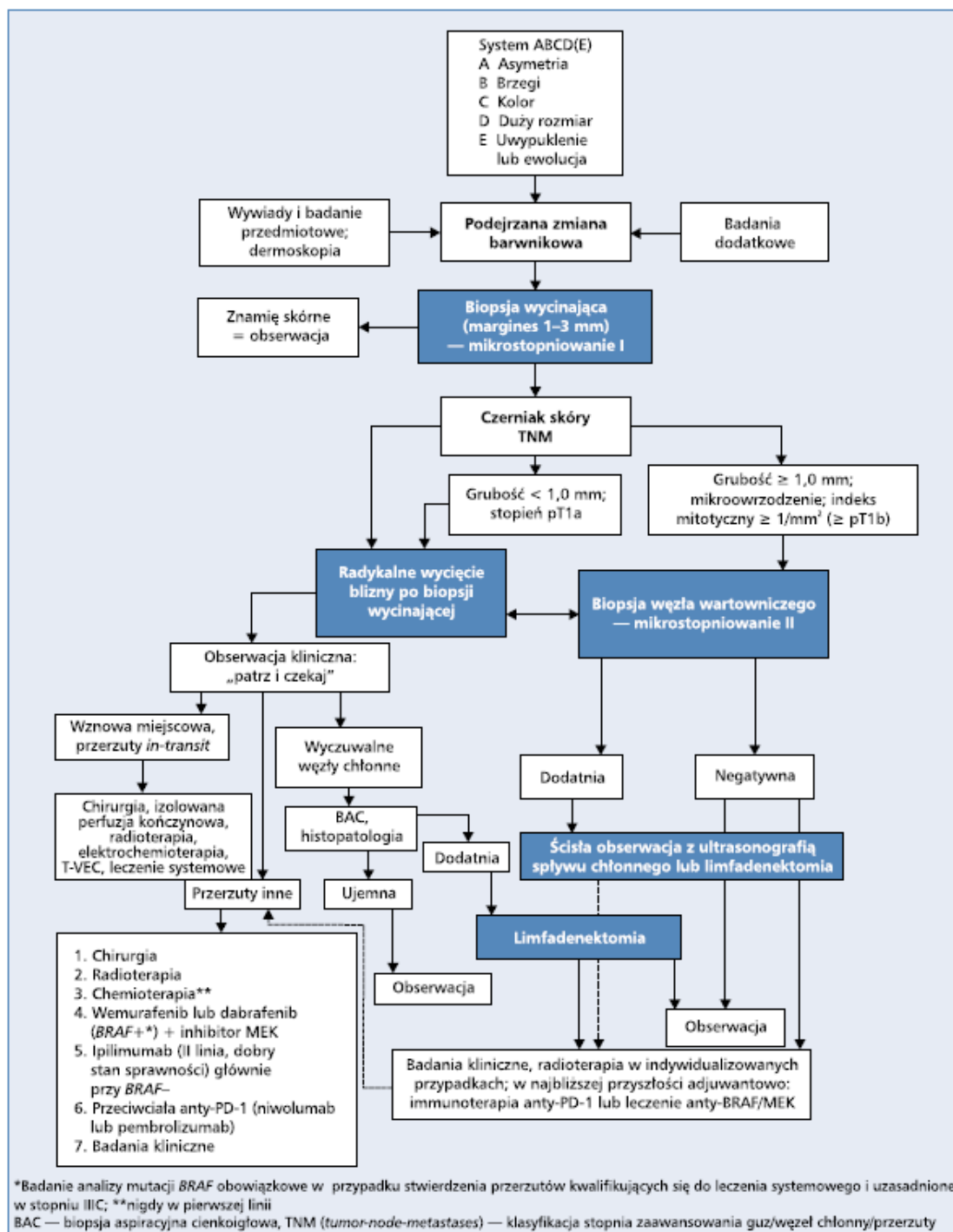
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • dabrafenibu/trametytynu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji, <p>przy czym zalecenia te zakwalifikowano jako kategorii 1 w przypadkach: dabrafenibu/trametytynu i pembrolizumabu u pacjentów w stadium IIIA (AJCC siódma edycja) z przerzutami do węzłów chłonnych >1 mm i u pacjentów w stadium IIIB/C oraz dla niwolumabu u pacjentów w stadium IIIB/C choroby.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych oprócz leczenia podstawowego (całkowite usunięcie węzła chłonnego) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie lokoregionalne: należy rozważyć radioterapię u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka m.in. pod względem lokalizacji, rozmiaru i liczby zajętych węzłów [kategoria 2B] i/lub • leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumabu [kategoria 1] lub ○ pembrolizumabu [kategoria 1] lub ○ dabrafenibu/trametytynu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] lub ○ obserwacji. <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego lub mikroskopowego rozpoznania przerzutów satelitarnych lub tranzytowych po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametytynu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>U pacjentów w III stadium choroby, u których wyniki biopsji wartowniczego węzła chłonnego wskazują na mikroprzerzuty należy rozważyć całkowitą limfadenektomię.</p> <p>Pacjentom z wyczuwalnym czerniakiem stopnia IIIB-C lub zajęciem węzłów w obrazowaniu należy zaproponować limfadenektomię.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) pacjentom w stadium IIIA czerniaka.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej pacjentom w stadium IIIB lub IIIC choroby, chyba że przewidywane zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu przewyższa ryzyko znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Jeśli konieczna jest terapia paliatywna przerzutów tranzytowych, należy zaproponować leczenie chirurgiczne jako pierwszą opcję terapeutyczną. Jeśli nie jest ona odpowiednia, należy rozważyć jedną z następujących opcji: leczenie systemowe, izolowaną infuzję kończyny, izolowaną perfuzję kończyny, radioterapię, elektrochemioterapię, laser CO₂ lub środek miejscowo stosowany, np. imikwimod.</p> <p>W przypadku powierzchownych przerzutów skórnych należy rozważyć zastosowanie miejscowego imikwimodu.</p> <p><i>Konflikt interesów zadeklarowało 15 z 17 członków grupy opracowującej wytyczne. Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.</p> <p>Stosowanie niwolumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub chorobą przerzutową. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement (m.in.: czerniak stopnia III lub IV zgodnie z 8 edycją AJCC).</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018a (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametytibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.</p> <p>Dabrafenib stosowany razem z trametytibem jest zalecany, zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, jako opcja terapii uzupełniającej (adjuwantowej) u dorosłych pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III i stwierdzoną mutacją BRAF V600. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku zapewnienia przez producenta uzgodnionych warunków.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2018b (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych po całkowitej resekcji. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania.</u></p> <p>Powinno się rozważyć uzupełniającą radioterapię u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry stopnia IIIB lub IIIC po przedyskutowaniu ryzyka miejscowych nawrotów i korzyści oraz ryzyka radioterapii, w tym ryzyka znaczących działań niepożądanych (R).</p> <p>Uzupełniający interferon nie powinien być stosowany u pacjentów w stadium II i III (AJCC) poza warunkami badania klinicznego (R).</p> <p>Obecnie trwają dobrze zaprojektowane badania nad adjuwantową immunoterapią (w tym ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Symbolem R oznaczono 'silne' rekomendacje interwencji, które 'powinny'/'nie powinny' być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u zdecydowanej większości pacjentów. Symbolem R oznaczono również rekomendacje 'warunkowe', których zastosowanie powinno być powinno być 'rozważone' i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u większości pacjentów. W tym przypadku wybór interwencji będzie najprawdopodobniej różnił się w zależności od wartości i preferencji pacjenta i powinien być z nim omówiony.</i></p>
<p>EDF/EADO/EORTC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p><u>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</u></p> <p>Brak jest ustalonej roli uzupełniającej (adjuwantowej) radioterapii węzłów chłonnych po wycięciu pierwotnego czerniaka. Można rozważyć adjuwantową radioterapię po limfadenektomii u pacjentów wysokiego ryzyka, aby poprawić kontrolę w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.</p> <p>Jeśli usunięcie węzłów chłonnych nie było całkowite lub węzły z przerzutami są nieoperacyjne, radioterapia regionalnych węzłów chłonnych może być wskazana. Jednakże, korzyść z takiego leczenia nie jest udowodniona z wyjątkiem łagodzenia objawów.</p> <p><u>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></p> <p>Nie ma wskazania do stosowania adjuwantowej, układowej chemioterapii w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Chorym w stadium II lub III czerniaka można zaproponować leczenie interferonem alfa w ramach terapii adjuwantowej, ponieważ terapia ta zwiększa przeżycie bez progresji, aczkolwiek jej wpływ na przeżycie całkowite nie jest jasny. Toksyczność tej terapii jest jednak znacząca.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na rejestrację ipilimumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z III stadium czerniaka w USA i trwający proces rejestracyjny w Europie oraz na trwające badania dotyczące stosowania przeciwciał PD-1 oraz inhibitorów BRAF/MEK (wemurafenibu w monoterapii lub terapii dabrafenibem i trametytibem).</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 11 z 12 autorów publikacji. Jeden autor zadeklarował brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p>Pacjenci z wyciętym czerniakiem stopnia III powinni być poddani ocenie możliwości zastosowania terapii adjuwantowej interferonem [II, B].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) choroby miejscowej pegylowany interferon alfa może być rekomendowany, jeśli dany pacjent dobrze toleruje ten lek, z zastrzeżeniem, że oczekiwane są wyniki prospektywnych badań randomizowanych [II, B].</p> <p>Analizy podgrup sugerują, że pacjenci z mikroskopowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i/lub owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka mogą najbardziej skorzystać z leczenia adjuwantowego interferonem. Pacjentów z czerniakiem stopnia IIB lub wyższym, należy zachęcić do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Pooperacyjna radioterapia w leczeniu choroby miejscowej powinna być rozważana w przypadkach: niewystarczających marginesów resekcji czerniaka plamistego, w resekcji R1 czerniaka (gdy operacja nie jest wystarczająca) lub po resekcji guza o dużej masie [III, B].</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 2 z 5 autorów publikacji. Pozostali zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

AJCC – American Joint Committee on Cancer, CTLA – antygen związany z limfocytami typu T(ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenami

Rycina 2. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry (za: Stanowisko ekspertów 2017 – Rutkowski 2017)



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

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomią stosowane mogą być (najwyższa siła zaleceń dla wszystkich terapii):

- niwolumab,
- pembrolizumab,

- dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600,
- obserwacja (zgodnie z NCCN 2019).

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.

W stanowisku polskich ekspertów z 2017 roku (Rutkowski 2017) wskazano, 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. W wytycznych tych (poza najstarszymi zidentyfikowanymi wytycznymi European Society for Medical Oncology z 2015 r.) ponadto wskazywano na trwające wtedy procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynibu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu III stadium czerniaka po resekcji.

Aktualnie niwolumab (Opdivo) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Natomiast pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji u dorosłych chorych.

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u 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 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska- Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Dotychczas podstawową opcją po leczeniu chirurgicznym była jedynie obserwacja lub uzupełniająca radioterapia, przy czym ta ostatnia opcja nie wpływała na poprawę przeżyć chorych i pogarszała ich jakość życia.</i>	<i>Chorzy w III stopniu zaawansowania czerniaka (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych) są potencjalnymi kandydatami do leczenia uzupełniającego z uwagi na znaczne ryzyko nawrotu choroby. Obecnie nie stosuje się w/w leczenia rutynowo u wszystkich chorych. Jedynym preparatem w sytuacji kwalifikacji do leczenia uzupełniającego jest interferon-alfa-2b (INF), który w wybranych przypadkach może przedłużyć czas wolny od nawrotu choroby – RFS, brak jednoznacznych dowodów na wydłużenie ogólnego przeżycia OS.</i>	<i>Nie są stosowane żadne technologie medyczne.</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Czynna obserwacja co 3 miesiące z badaniami obrazowymi.</i>	<i>Aktualnie najczęściej w w/w wskazaniu stosuje się ścisłą obserwację.</i>	<i>Brak.</i>

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii	Dr Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. Anna Nasierowska- Guttmejer Kierownik Zakładu Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<p><i>Najskuteczniejszą terapią jest zastosowanie leczenia uzupełniającego dabrafenibem z trametytibem przez rok.</i></p> <p><i>Inną opcją w tej populacji jest zastosowanie również zarejestrowanej immunoterapii anty-PD-1 przez okres roku (niwolumab, pembrolizumab).</i></p>	<p><i>Stosowanie uzupełniającego leczenia opartego o INF w wybranych przypadkach może wpłynąć na wydłużenie RFS, bez istotnego wpływu na OS. Istotnym elementem tej terapii jest duże ryzyko toksyczności (objawy rzekomogrypowe, gorączka, osłabienie, neutropenia, hepatotoksyczność, depresja itp.)</i></p>	<p><i>Terapia adjuwantowa z zastosowaniem Mekinist (trametytib) i Tafinlar (dabrafenib).</i></p>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<p><i>Leczenie uzupełniające za pomocą leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (dabrafenibem z trametytibem dla populacji z obecnością mutacji BRAF) lub immunoterapii anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) jest nowym standardem po resekcji czerniaków zagrożonym wysokim ryzykiem nawrotu choroby (stopnie resekcyjne IIIA–IV) zgodnie z zaleceniami amerykańskimi i polskimi.</i></p>	<p><i>W zaleceniach Onkologii Klinicznej pod redakcją M. Krzakowskiego w rozdziale dotyczącym leczenia uzupełniającego w czerniaku umieszczono informację, że prowadzone badania kliniczne nad nowymi metodami leczenia uzupełniającego dla których uzyskane poprawę RFS to między innymi leki ukierunkowane na szlak BRAF-MEK.</i></p>	<p><i>Terapia adjuwantowa dabrafenib i trametytib.</i></p>

RFS – przeżycie bez nawrotów choroby (ang. relapse-free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce refundowane we wskazaniu ICD-10 C43 (nowotwór złośliwy skóry) 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 kobimetytib 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 trametytibem w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48).

Jak wskazali eksperci, 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. Ponadto prof. Rutkowski wskazał na możliwość zastosowania radioterapii zaznaczając, że nie wpływała ona na poprawę przeżycia chorych, jednocześnie pogarszając jakość życia. Natomiast dr Filipczyk-Cisarż wskazała na możliwość zastosowania interferon-alfa-2b podkreślając, że w wybranych przypadkach może on wpłynąć na wydłużenie RFS, bez istotnego wpływu na OS, jednakże istotnym elementem tej terapii jest duże ryzyko toksyczności.

Produkt leczniczy IntronA zawierający interferon-alfa-2b jest obecnie zarejestrowany jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych. Produkt ten jest refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C43 (czerniak złośliwy skóry). Tym samym biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, nie może on stanowić komparatora dla wnioskowanej interwencji. Ponadto warto zaznaczyć, iż zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN interferon-alfa-2b został usunięty z terapii rekomendowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu.

W leczeniu czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji najnowsze wytyczne NCCN oraz NICE zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u pacjentów

z mutacją BRAF V600. Dodatkowo NCCN wskazuje na możliwość stosowania wyłącznie obserwacji. Również profesor Rutkowski w swojej opinii zwrócił uwagę na skuteczność powyższych technologii medycznych w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej w niniejszej analizie przyjęto obserwację (placebo). Dodatkowo ze względu na rejestrację w UE w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji niwolumabu oraz pembrolizumabu powyższe leki uznano za komparatory dodatkowe.

W ramach wyboru komparatora rozważano również możliwość zastosowania innej terapii składającej się z inhibitora BRAF i inhibitora MEK, czyli wemurafenibu (wymienianego w wytycznych) i kobimetyntibu. Powyższe leki są zarejestrowane w Polsce jedynie w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry stąd nie powinny stanowić komparatora dla analizowanej terapii.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Coens 2018 (abstrakt konferencyjny) Coens C, Bottomley A, Blank CU, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Melanoma and other skin tumours*. Volume 29, Supplement 8. Data publikacji: październik 2018.
- Egermont 2018 Eggermont A, M, M, Blan C, U, Mandala M, et. al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma, *The New England Journal of Medicine* 2018, 378, 1789-1801.
- Hauschild 2018 Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et.al., Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma, 2018, vol. 36, no. 35, 3441-3449.
- Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny) Koruth, R, M, Sharma², R, Kanters², S, et.al., Dabrafenib and Trametytib combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. *Pigment Cell and Melanoma Research, Conference*: 126, 2019.
- Long 2017 Long G, V, Hauschild A, Santinami M, et. al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma, *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377, 1813-1823. Strona w bazie badań klinicznych: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083> [dostęp 13.02.2019 r.]
- Schadendorf 2018 (abstrakt konferencyjny) Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, et.al., Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma, *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36, no. 15, 9590-9590.
- Toor 2019 (abstrakt konferencyjny) Toor K, Middleton M, R, Jansen, K, et.al., Comparative efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). *Pigment Cell and Melanoma Research, Conference*: 167, 2019.
- Weber 2018 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
- Weber 2018 (abstrakt konferencyjny) Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *Oncology* 36, no. 15_suppl:9502. Data publikacji: lipiec 2018 r. Źródło: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9502 [dostęp 20.02.2019 r.]

Rekomendacje kliniczne

- EDF/EADO/ EORTC 2016 Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:201-17.
- ESMO 2015 Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32.
- NCCN 2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 1.2019.
- NICE 2015 National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. NICE guideline Published: 29 July 2015. Updated June 2018.
- NICE 2018a National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance Published: 17 October 2018.
- NICE 2018b National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance Published: 19 December 2018.
- NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance Published: 23 January 2019.

Rutkowski 2017 Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Kozak K, Fijtuch J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2017;13: 241–258.

SIGN 2017 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. January 2017.

Pozostałe publikacje

AWA Opdivo 2018 AOTMiT. Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. OT.4331.11.2017.

ChPL Tafinlar Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar
Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 13.02.2019 r.]

ChPL Mekinist Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist
Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 13.02.2019 r.]

EPAR- Assessment report Tafinlar/ EPAR Tafinlar Assessment report Mekinist Tafinlar
Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 13.02.2019 r.]

EPAR- Assessment report Mekinist/ EPAR Mekinist

Rutkowski 2018 Rutkowski P, Wysocki P, J, Świtaj T, i in. Progress in adjuvant treatment of melanoma patients. Review article, 2018.

Szczeklik 2017 Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd.8.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 08.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Melanoma [MeSH]	89052
2	melanoma [Title/Abstract]	104281
3	#1 OR #2	122159
4	Resectable [Title/Abstract]	12311
5	Resection [Title/Abstract]	261488
6	Resected [Title/Abstract]	64177
7	Surgical [Title/Abstract]	892449
8	Surgically [Title/Abstract]	82863
9	Adjuvant [Title/Abstract]	126723
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1222122
11	#3 AND #10	11863
12	Dabrafenib [Supplementary Concept]	412
13	Dabrafenib [Title/Abstract]	760
14	GSK 2118436 [Title/Abstract]	3
15	GSK2118436 [Title/Abstract]	32
16	Tafinlar [Title/Abstract]	14
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	871
18	Trametin b [Supplementary Concept]	393
19	Trametin b [Title/Abstract]	761
20	JTP 74057 [Title/Abstract]	6
21	JTP-74057 [Title/Abstract]	6
22	GSK 1120212 [Title/Abstract]	6
23	GSK1120212 [Title/Abstract]	49
24	Mekinist [Title/Abstract]	10
25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	871
26	#11 AND #17 AND #25	38

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 08.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp melanoma/	143532
2	melanoma.ab,kw,ti.	140992
3	1 or 2	176377
4	resectable.ab,kw,ti.	19780
5	resection.ab,kw,ti.	369918
6	resected.ab,kw,ti.	94791
7	surgical.ab,kw,ti.	1169731
8	surgically.ab,kw,ti.	107885
9	adjuvant.ab,kw,ti.	187743
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1617381
11	3 and 10	18558
12	exp dabrafen b/	3269

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	dabrafen b.ab,kw,ti.	1572
14	GSK 2118436.ab,kw,ti.	4
15	GSK2118436 .ab,kw,ti.	94
16	Tafinlar.ab,kw,ti.	22
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	3456
18	exp trametinib/	3720
19	Trametin b.ab,kw,ti.	1750
20	JTP 74057 .ab,kw,ti.	8
21	JTP-74057 .ab,kw,ti.	8
22	GSK 1120212.ab,kw,ti.	9
23	GSK1120212 .ab,kw,ti.	153
24	Mekinist.ab,kw,ti.	19
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	3831
26	11 and 17 and 25	192

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 08.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1544
2	(melanoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4111
3	#1 OR #2	4113
4	(resectable):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17213
5	(resection):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17215
6	(resected):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17210
7	(surgical):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71347
8	(surgically):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71343
9	(adjuvant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24144
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	100706
11	(dabrafen b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	129
12	(GSK 2118436):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13	(GSK2118436):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
14	(Tafinlar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	129
16	(trametinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	157
17	(JTP 74057):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18	(JTP-74057):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19	(GSK 1120212):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
20	(GSK1120212):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
21	(Mekinist):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	157
23	#3 and #10 and #15 and #22	16

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem

