

Analiza Problemu Decyzyjnego

BRAFTOVI[®] (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI[®] (binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Czerniak (ICD-10: C43)	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	20
2.5 Obraz kliniczny.....	23
2.6 Epidemiologia	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	25
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	29
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	30
2.10 Leczenie czerniaka.....	32
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe	34
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	37
2.10.2.1 National Comprehensive Cancer Network.....	38
2.10.2.2 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH).....	39
2.10.2.3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network.....	39
2.10.2.4 European Society for Medical Oncology	39
2.10.2.5 European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).....	40
2.10.2.6 National Institute of Health Excellence	41
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	42
3 Wybór populacji docelowej.....	47
4 Liczebność populacji docelowej	48
5 Opis ocenianej interwencji – Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib)	51
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib)	51

5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	63
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego Mektovi (binimetynib)	63
5.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	76
6	Rekomendacji agencji HTA	76
6.1	Rekomendacje AOTMiT	76
6.2	Rekomendacje zagraniczne	76
7	Dobór komparatorów	79
8	Dobór punktów końcowych	83
9	Zakres analiz	85
9.1	Analiza kliniczna	85
9.2	Analiza ekonomiczna	87
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
10	Załączniki	89
10.1	Opis komparatora – Cotellic (kobimetynib)	89
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	99
10.2	Opis komparatora – Zelboraf (wemurafenib)	100
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	109
10.3	Opis komparatora – Mekinist (trametynib)	109
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	122
10.4	Opis komparatora – Tafinlar (dabrafenib)	122
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	134
10.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych	135
10.6	Aktualnie obowiązujący program lekowy	137
10.6.1	B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)	137
10.6.2	B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)	140
10.6.3	B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)	
	151	
10.7	Wnioskowany program lekowy	155
10.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	159
	Spis Tabel	160
	Spis ilustracji	161
	Piśmiennictwo	162

Wykaz skrótów

ABCD(E)	system kliniczny ułatwiający rozpoznanie czerniaka (<i>asymmetry</i> – asymetria, <i>borders</i> – brzegi zmiany, <i>color</i> – kolor zmiany, <i>diameter</i> – średnica zmiany, <i>elevation/evolution</i> – uwypuklenie/zmiana średnicy zmiany)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALM	czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (z ang. <i>acral lentiginous melanoma</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
<i>BRAF</i>	gen kodujący białko B-raf
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLDN	radykałna limfadenektomia (z ang. <i>completion lymphnode dissection</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization Analysis</i>)
CR	kliniczna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>clinical response</i>)
CTLA-4	antygen CTLA-4 (z ang. <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>)
DKG	<i>Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i>
DKH	<i>Deutschen Krebshilfe</i>
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</i>)
EADO	<i>European Association of Dermato-Oncology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	skala oceny sprawności pacjenta według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EncoBini	Schemat terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceniający jakość życia <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) QLQ-C30
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-M	kwestionariusz oceniający jakość życia <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma</i>
FAM-M	rodzinny zespół zmian atypowych i czerniaka (z ang. <i>familial atypical mole and melanoma syndrome</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)

HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HILP	izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (z ang. <i>hyperthermic isolated limb perfusion</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LMM	czerniak z plamy soczewicowatej (z ang. <i>lentigo melanoma</i>)
MAP/MAPK	kinazy aktywowane mitogenami (z ang. <i>mitogen-activated protein kinases</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICE	<i>National Institute of Health Excellence</i>
NM	postać guzowata czerniaka skóry (z ang. <i>nodular melanoma</i>)
NRAS	gen kodujący białko N-Ras
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	receptor programowanej śmierci komórkowej
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	czas do progresji choroby (z ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączonych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (z ang. <i>partial response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SM	czerniak pod paznokciowy (z ang. <i>subungual melanoma</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSM	postać powierzchowna czerniaka skóry (z ang. <i>superficial melanoma</i>)
TNM	system kliniczny służący do oceny zaawansowania klinicznego nowotworu (<i>tumour</i> – guz pierwot-

TTR	ny, <i>node</i> – węzeł chłonny, <i>metastasis</i> – przerzut)
URPL	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>time to overall response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UV	promieniowanie ultrafioletowe
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem, z obecnością mutacji BRAF V600, w ramach proponowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Czerniak (ICD-10: C43) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej i uznawany jest za jeden z najbardziej agresywnych w przebiegu – chociaż zachorowania na czerniaka stanowią jedynie 4% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, to odpowiedzialny jest on za 80% zgonów z powodu złośliwych nowotworów dermatologicznych. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie, a mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat.

Za najważniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania przyjmuje się intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego (UV) naturalnego i sztucznego, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne znamion skórnych, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne.

Obecnie znanych jest wiele szlaków molekularnych, zmiany w obrębie których prowadzą do transformacji prawidłowych melanocytów do komórek tworzących znamiona łagodne lub do komórek nowotworowych czerniaka. Najczęściej w komórkach czerniaka występują mutacje genu *BRAF* (wykrywane w 60-80% przypadków), a wśród nich mutacja V600E (74–90% przypadków) oraz mutacja V600K (16–29% przypadków).

Podstawę do rozpoznania czerniaka stanowi badanie podmiotowe uwzględniające występowanie czynników ryzyka oraz dokładne badanie przedmiotowe, wspomagane dermoskopią. Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenie czerniaka to: asymetryczny/nierówny kształt, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm, swędzenie. Potwierdzenie rozpoznania oraz ustalenie stopnia zaawansowania możliwe jest wyłącznie w oparciu o badanie histologiczne wycinków pobranych w biopsji wycinającej, natomiast w celu oceny obecności mikroprzerzutów konieczne jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego. U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry lub w sytuacji dużego ryzyka nawrotu choroby (stopień IIIB-IIIID) obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF*.

U pacjentów chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (ich liczba i rodzaj, obecność naciekania poza torebkę węzła chłonnego), a wśród z przerzutami w IV stopniu zaawansowania klinicznego lokalizacja przerzutów, aktywność LDH czy obecność mutacji genu *BRAF*, która wpływa na zmniejszenie przewidywanej długości życia. Ogółem, odsetki przeżyć 5-letnich

zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą 97% w przypadku stopnia I, 74% - II, 41% - III, <10% - IV.

W leczeniu czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsiańego stosuje się:

- izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipotermii, która jest metodą wykorzystywaną w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit*;
- chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny),
- immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie,
- w szczególnych przypadkach wycięcie przerzutów odległych czerniaka.

Pogłębienie badań molekularnych i coraz lepsze zrozumienie patogenezy czerniaka, w tym mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby i tworzenie zmian przerzutowych, stworzyło możliwość zastosowania w leczeniu immunoterapii i terapii ukierunkowanych molekularnie. Immunoterapia znajduje zastosowanie w leczeniu systemowym czerniaka przerzutowego – w terapii wykorzystywane są inhibitory punktów kontrolnych – przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (anty-PD-1; niwolumab i pembrolizumab) lub blokujące antygen CTLA-4 (ipilimumab) zwiększające aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem komórek nowotworu przez limfocyty T.

W przypadku stwierdzenia mutacji *BRAF* u chorego na czerniaka przerzutowego leczeniem z wyboru jest skojarzenie inhibitorów

BRAF i *MEK* (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) w pierwszej lub drugiej linii terapii lub rzadziej immunoterapia.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z obecnością mutacji genu *BRAF* należy rozpocząć leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów *BRAF* i inhibitorów *MEK* nad monoterapią tymi lekami. Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest finansowane ze środków publicznych leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib. Kryteria włączenia chorych do tych programów lekowych są zbliżone do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego z zastosowaniem enkorafenibu i binimetynibu.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują również na możliwość zastosowania immunoterapii przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-CTL4 lub ich skojarzeń w populacji docelowej dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi. Obecnie obowiązujące w Polsce programy lekowe pozwalają na zastosowanie:

- monoterapii ipilimumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV po nieskuteczności jednego leczenia systemowego czerniaka lub z brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację,
- monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, którzy nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie z powodu

czerniaka skóry lub u których odnotowano nieskuteczność wcześniejszego jednego leczenia systemowego czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację.

Na podstawie kryteriów włączenia do opisanych powyżej programów lekowych leczenie z zastosowaniem immunoterapeutyków w populacji chorych na czerniaka może być rozpoczynane w I linii leczenia, czyli w momencie, w którym może być zastosowane także leczenie skojarzone substancjami czynnymi enkorafenib + binimetynib lub w II linii leczenia systemowego. Wytyczne kliniczne stwierdzają, że obecnie brak jest badań klinicznych pozwalających na wydanie jednoznacznej rekomendacji dotyczącej optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia skojarzonego molekularnie, jednocześnie podkreślając, że chorzy z mutacjami genu *BRAF* w pierwszej kolejności powinni otrzymać leczenie ukierunkowane molekularnie. Zgodnie ze schematem leczenia zaprezentowanym w wytycznych krajowych możliwe są dwie alternatywne ścieżki leczenia chorych na czerniaka w stadium zaawansowania IV lub nieoperacyjnym III:

1. zastosowanie skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK a w dalszej linii leczenia immunoterapii,
2. zastosowanie immunoterapii a w dalszej linii leczenia skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK.

W opinii analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnoszącej się do immunoterapeutyków jako komparatorów dla inhibitorów BRAF/MEK „ze względu na mechanizm działania tych leków [...] oraz wytyczne praktyki klinicznej można przypuszczać, że będą stanowiły opcję terapeutyczną przed wszystkim

dla chorych bez obecności mutacji BRAF” (AOTMiT 181/2016).

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi + Mektovi nie zmieni proporcji chorych otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię w I linii leczenia, a tym samym zasadne jest przyjęcie jako komparatorów dla leczenia skojarzonego enkorafenib + binimetynib wyłącznie leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK tj. terapii wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib.

W przypadku braku dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie interwencji docelowej z powyższymi komparatorami planowane jest rozszerzenie poszukiwań o badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji docelowej dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi oceniające stosowanie skojarzeń inhibitorów BRAF + inhibitorów MEK w innych schematach lub ich stosowanie w monoterapii, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi stanowią będą dorośli chorzy na nieoperacyjnego (IIIC) lub przerzutowego (IV) czerniaka z mutacją genu *BRAF* V600, w stanie sprawności ECOG 0-1.

Oceniana interwencja

Enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D i K w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Binimetynib hamuje

aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK oraz hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* V600. Zastosowanie skojarzenia binimetynib + enkorafenib hamuje szlak MAPK, co powoduje silniejsze działanie przeciwnowotworowe.

Zakres analiz

Analiza efektywności

Celem analizy będzie ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkora-fenib + binimetynib) w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacjami genu *BRAF* V600. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem ba-

dawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. Population)** – dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu *BRAF* V600

- **Interwencja (I, z ang. Intervention)** – enkora-fenib + binimetynib [EncoBini] stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL

- **Komparatory (C, z ang. Comparison):**

- o inhibitor BRAF + inhibitor MEK (wemurafenib + kobimetynib [VM + COB]; dabrafenib + trametynib [DB + TM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL

- o inhibitor BRAF w monoterapii (dabrafenib [DB], wemurafenib [VM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL – komparatory dodatkowe

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcomes)** – ocena skuteczności: czas do progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), najlepsza odpowiedź na leczenie: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – CR + PR, kontrola choroby (DC) – CR + PR + SD, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), zużycie zasobów (hospitalizacje), zużycie leków, ocena jakości życia (kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-M, EQ-5D oraz czas do pogorszenia jakości życia), ocena profilu bezpieczeństwa leku: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych a także ocena dermatologiczna i okulistyczna.

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*):**

- w przypadku EncoBini: badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną), przeglądy systematyczne,
- w przypadku komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim: badania RCT

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (enkorafenib + binimetynib) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOT-MiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych Braftovi + Mektovi w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r, należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2)

nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktów leczniczych Braftovi + Mektovii w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMIT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów po-

noszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem dokumentu jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 w ramach proponowanego programu lekowego. Terapia skojarzona enkorafenibem oraz binimetynibem będzie w dalszej części analizy oznaczana także skrótem **EncoBini**.

Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wnioskowania o refundację terapii Braftovi + Mektovi w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (*IQVIA 2018*).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Czerniak (ICD-10: C43)

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej (*Krzemieniecki 2018*). Nowotwór ten uznawany jest za jeden z najbardziej agresywnych w przebiegu – chociaż zachorowania na czerniaka stanowią jedynie 4% wszystkich nowotworów złośliwych skóry, to odpowiedzialny jest on za 80% zgonów z powodu złośliwych nowotworów dermatologicznych (*Koseła 2011*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie czerniaka określone jest kodem C43, który znajduje się w podgrupie czerniaków i innych nowotworów skóry (C43-C44). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 czerniaka (*ICD-10*).

ICD-10	Rozpoznanie
C43	Czerniak złośliwy skóry
C43.0	Czerniak złośliwy wargi
C43.1	Czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka
C43.2	Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego

ICD-10	Rozpoznanie
C43.3	Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy
C43.4	Czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi
C43.5	Czerniak złośliwy tułowia
C43.6	Czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem
C43.7	Czerniak złośliwy kończyny dolnej łącznie z biodrem
C43.8	Czerniak złośliwy skóry przekraczający granice jednego umiejscowienia
C43.9	Czerniak złośliwy skóry, umiejscowienie nieokreślone
C44	Inne nowotwory złośliwe skóry

2.2 Etiologia i patofizjologia

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów będących komórkami barwnikowymi pochodzenia neuroektodermalnego, które na wczesnych etapach rozwoju embrionalnego wędrują z cewy nerwowej do różnych tkanek i narządów (głównie skóry, ale także błon śluzowych przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych, opon mózgowych, błony naczyniowej oka). Melanocyty zlokalizowane są w warstwie podstawnej naskórka, gdzie produkują i wydzielają melaninę, barwnik warunkujący fenotyp skóry i jej wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (Michalska-Jakubus 2006).

Czynniki odpowiedzialne za transformację nowotworową melanocytów nie są w pełni poznane (Krzemieniecki 2018). Za najważniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania przyjmuje się intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego (UV) naturalnego i sztucznego, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne znamion skórnych, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (Rutkowski 2013, Rutkowski 2017). W poniższej tabeli zebrano czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka.

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka (Krzemieniecki 2018).

Czynnik ryzyka	
Obciążenie rodzinne	Zwiększanie się ryzyka zachorowania związane z wystąpieniem czerniaka wśród krewnych: <ul style="list-style-type: none"> • 3-krotnie 1 krewny 1. stopnia • 70-krotnie ≥ 3 krewnych Wyróżnia się również rodzinny zespół zmian atypowych i czerniaka (FAM-M, z ang. <i>familial atypical mole and melanoma syndrome</i>) – ryzyko zachorowania wynosi $\approx 100\%$.
Zachorowanie w przeszłości	<ul style="list-style-type: none"> • 8-krotny wzrost ryzyka w przypadku zachorowania na czerniaka • 3-krotny wzrost ryzyka w przypadku zachorowania na inny nowotwór złośliwy skóry
Znamiona melanocytowe	Obecność licznych (> 50) lub zmieniających wygląd znamion melanocytowych.

Czynnik ryzyka	
	<ul style="list-style-type: none"> • > 100 znamion 11-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania • znamiona atypowe 11-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	Skóra pergaminowa i barwnikowa, choroba o podłożu genetycznym dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. W większości przypadków polega na defekcie enzymu „naprawiającego” DNA komórkowe, uszkodzone działaniem promieni UV. W efekcie skóra chorych od wczesnego dzieciństwa, od pierwszej ekspozycji na działanie słońca, jest w znacznym stopniu pozbawiona możliwości naprawczych.
Fenotyp chorych	2-3-krotny wzrost ryzyka: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów
	Okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV naturalne lub sztuczne
Ekspozycja na promieniowanie UV	Skłonność do oparzeń słonecznych
	Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości – 2-3-krotnie zwiększone ryzyko po ≥ 5 epizodach oparzeń

Obecnie znanych jest wiele szlaków molekularnych, zmiany w obrębie których prowadzą do transformacji prawidłowych melanocytów do komórek tworzących znamiona łagodne lub do komórek nowotworowych czerniaka. Są to między innymi mutacje w onkogenach *NRAS*, *BRAF*, *C-KIT* i *GNAQ* oraz *GNA11*, mutacje w genach supresorowych, takich jak *PTEN*, *P53* i innych (Koseła 2011).

Szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (kinazy MAP; MAPK, z ang. *mitogen-activated protein kinases*) zawierający kinazy RAS/RAF/MEK/ERK jest wewnątrzkomórkowym szlakiem przekazującym sygnały mitogenne do jądra komórkowego regulując tym samym funkcję komórki poprzez kontrolę proliferacji, różnicowania i apoptozy. Pojawiające się w drodze mutacji zaburzenia tego szlaku powodują niekontrolowane i ustawiczne pobudzenie jednego z jego elementów, a tym samym niczym niezahamowaną proliferację komórek, które tym samym nabierają cech złośliwości (Koseła 2011).

Mutacje w szlaku kinaz MAP występują w około 75% przypadków czerniaka skóry — są to głównie mutacje *NRAS* (15–30% przypadków) oraz mutacje w genie *BRAF*, przy czym uznaje się, że występowanie tych dwóch mutacji generalnie wzajemnie się wyklucza (Koseła 2011), a częstość zjawiska współwystępowania szacuje się na 1% (Zaleśna 2016).

Najczęściej w komórkach czerniaka występują mutacje genu *BRAF* (wykrywane w 60-80% przypadków), przy czym z podobną częstością występują one w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych, głównie w komórkach czerniaka powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych. Najczęstszą stwierdzaną mutacją w genie *BRAF* jest V600E (74–90% przypadków) oraz mutacja V600K (16–29% przypadków) (Koseła 2011). Mutacja V600E to niesynonimiczna mutacja punktowa w rejonie kodującym w pozycji nukleotydowej 1799 T→A prowadząca do zamiany waliny na kwas glutaminowy w kodonie 600, natomiast mutacja V600K polega na substytucji waliny na

lizynę (Koseła 2011, Rutkowski 2017a). Wykazano, że BRAF V600E ma 480 razy większą podstawową aktywność i prawie 5-krotnie wyższą zdolność do aktywacji kinaz ERK w porównaniu z formą niezmutowaną, co powoduje niekontrolowany wzrost i zwiększoną zdolność przeżycia komórek czerniaka (Zaleśna 2016).

2.3 Rozpoznanie

Podstawę do rozpoznania czerniaka stanowi badanie podmiotowe uwzględniające występowanie czynników ryzyka oraz dokładne badanie przedmiotowe, które obejmuje całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy oraz skórę między palcami (Krzemieniecki 2018). Zalecanym badaniem, które wykorzystywane jest we wczesnej diagnostyce jest dermoskopia (Rutkowski 2017). Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenie czerniaka to: asymetryczny/nieregularny kształt, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm, swędzenie (Krzemieniecki 2018). Wstępne rozpoznanie można zweryfikować za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (Rutkowski 2017).

W klinicznej diagnostyce różnicowej wczesnego i zaawansowanego miejscowego czerniaka skóry należy uwzględnić cechy/stany kliniczne zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry (Rutkowski 2017).

Wczesny czerniak skóry	Czerniak zaawansowany miejscowo
<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/melanocytarne (<i>naevus pigmentosus</i>), w tym znamię łączące (<i>naevus melanocyticus junctionalis, marginalis</i>), znamię złożone (<i>naevus melanocyticus compositus</i>) • Znamię błękitne (<i>naevuscoeruleus</i>) • Plama soczewicowata (<i>lentigosimplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) • Znamię Spitz • Tatuaż 	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica</i>) • Włókniak twardy skóry (dermatofbroma) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (<i>carcinoma basocellulare pigmentosum</i>) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żyłne • Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębaczak • Inne guzy przydatkowe, zwłaszcza barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiałek pod paznokciem lub podrogowy

Potwierdzenie rozpoznania oraz ustalenie stopnia zaawansowania możliwe jest wyłącznie w oparciu o badanie histologiczne wycinków pobranych w biopsji wycinającej. Podejrzaną zmianę skórną wycina

się w całości z niewielkim marginesem (1-3 mm), a w przypadku potwierdzenia diagnozy czerniaka, w zależności od jego zaawansowania podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak by uzyskać optymalny margines chirurgiczny i kwalifikuje się chorego do biopsji węzła wartowniczego (*Krzemieński 2018*). Wykonanie biopsji węzła wartowniczego jest niezbędne w celu oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym obecności przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych można rozważyć radykalną limfadenektomię (CLDN, z ang. *completion lymphnode dissection*) lub zastosować ścisłą obserwację z użyciem ultrasonografii splotu chłonnego co 4-6 miesięcy (*Rutkowski 2017*).

W ocenie zaawansowania czerniaka stosuje się klasyfikację *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) opartą na systemie TNM (*Krzemieński 2018*) (szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej).

Tabela 4. Uproszczona klasyfikacja kliniczna zaawansowania czerniaka skóry (rewizja 8. TNM z 2017 r.) (*Krzemieński 2018*).

Stopień zaawansowania	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0 T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0 T3a N0 M0
IIB	T3b N0 M0 T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
III	T1-4 N1-3 M0
IV	Wszystkie T wszystkie N M1

Cecha T: Tis – czerniak *in situ*; T1 – głębokość naciekania ≤ 1 mm (T1a - $< 0,8$ mm bez owrzodzenia; T1b - $< 0,8$ mm z owrzodzeniem lub $0,8-1,0$ niezależnie od obecności owrzodzenia); T2 – $1,01-2,0$ mm (T2a – bez owrzodzenia, T2b – z owrzodzeniem); T3 – $2,01-4$ mm (T3a – bez owrzodzenia, T3b – z owrzodzeniem); T4 - > 4 mm (T4a – bez owrzodzenia, T4b – z owrzodzeniem);

Cecha N: N0 – nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych; N1 – przerzut w 1 węzle chłonnym stwierdzany mikroskopowo – N1a, klinicznie – N1b lub obecność przerzutu *in-transit*, guzka satelitarnego lub mikrosatelitarnego bez zajęcia węzłów – N1c; N2 – przerzuty w 2-3 węzłach stwierdzonych mikroskopowo – N2a, klinicznie – N2b lub obecność przerzutu *in-transit*, guzka satelitarnego lub mikrosatelitarnego z zajęciem 1 węzła – N2c; N3 – przerzuty w ≥ 4 węzłach stwierdzonych mikroskopowo – N3a, klinicznie/pakiet węzłów – N3b lub przerzut *in-transit* lub guzki satelitarne z zajęciem 2-3 węzłów/pakiet – N3c;

Cecha M: M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych; M1 – stwierdza się przerzuty odległe: M1a – w skórze lub tkankach miękkich, M1b – w płucach (\pm cecha M1a), M1c – w innych narządach poza ośrodkowym układem nerwowym (\pm cecha M1a lub M1b), M1d – w ośrodkowym układzie nerwowym (\pm cecha M1a lub M1b lub M1c).

Do oceny zaawansowania miejscowego stosuje się metodę Breslowa, polegającą na pomiarze grubości nacieku czerniaka w skali metrycznej. Ponadto mikroskopowo ocenia się obecność owrzodzenia i aktywność mitotyczną czerniaka (*Krzemieński 2018*).

U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym (postępowanie takie może być uzasadnione również w sytuacji dużego ryzyka nawrotu choroby – stopień IIIB, IIIC, IIID) i opcjonalnie *KIT* oraz *NRAS*. Nie zaleca się wykrywania mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów (*Rutkowski 2017*).

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują podstawowe badania krwi, badania rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylko-przedniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną jamy brzusznej i regionalnych węzłów chłonnych. Wykonanie tomografii komputerowej lub pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) może być rozważone u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych) lub izolowanych przerzutów w narządach odległych. W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego miednicy i jamy brzusznej (*Rutkowski 2017*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny

Czerniak jest nowotworem o stosunkowo wolnym, ale postępującym przebiegu od znamienia do formy przerzutowej. Zwykle znamiona obserwowane na skórze są wynikiem prawidłowej proliferacji melanocytów. Różnią się one kształtem, barwą oraz lokalizacją, jednak dla znamion bez charakteru nowotworowego (*benign naevi*) charakterystyczna jest symetria, gładkie i regularne krawędzie, jednolita barwa i rozmiar nie przekraczający 6 mm (*Arrangoiz 2016*).

Nieprawidłowy wzrost melanocytów w miejscu istniejącego już znamienia lub w zupełnie nowej lokalizacji skutkuje pojawieniem się zmian przednowotworowych czyli znamion dysplastycznych – zwykle w postaci płaskich plamek o nieregularnych brzegach oraz zróżnicowanej pigmentacji. Z czasem komórki w obrębie takiego znamienia nabierają zdolności do proliferacji poziomej w naskórku (faza wzrostu radialnego, czerniak *in situ*) oraz na skutek szeregu zmian molekularnych (m.in. utraty ekspresji E-kadheryn oraz pojawienia się N-kadheryn) do przekraczania błony podstawnej i proliferacji w głąb skóry i tworzenia guzów. W dalszym etapie choroby komórki nowotworowe czerniaka uzyskują zdolność do rozsiewania się w innych narządach (*Arrangoiz 2016*). Zmiany przerzutowe można podzielić na lokoregionalne, regionalne lub dalekie. W przypadku czerniaka zmiany lokoregionalne (w tym przerzuty w obrębie skóry) dodatkowo dzieli się na przerzuty satelitarne lub *in-transit*, w zależności od tego czy znajdują się one w odległości 5 cm lub więcej od ogniska pierwotnego. Zmiany regionalne to zwy-

kle przerzuty do węzłów chłonnych, natomiast przerzuty odległe pojawiają się w skórze, płucach czy mózgu (*Elder 2016*).

Czerniaki pierwotne z mutacją prowadzącą do zamiany V600E występują częściej na tułowie i kończynach, natomiast te z V600K na głowie i szyi (*Zaleśna 2016*).

Rokowanie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów (I i II stopień zaawansowania) są grubość guza pierwotnego (wg Breslawa) i obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego (*Rutkowski 2017*).

U pacjentów chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Najważniejszy czynnik stanowi ich liczba, jednak istotnym czynnikiem jest również rodzaj przerzutu – lepsze rokowanie wykazują chorzy z mikroprzerzutami (ogniskami nowotworowymi wykrytymi w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzutami (ogniskami nowotworowymi wykrytymi w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym). Negatywny wpływ na rokowanie ma obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego (*Rutkowski 2017*).

Wśród chorych na czerniaka z przerzutami w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego) najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są lokalizacja przerzutów – najlepiej rokują przerzuty do tkanki podskórnej i pozaregionalnych węzłów chłonnych oraz izolowane przerzuty do płuc oraz aktywność LDH, której wzrost poziomu w surowicy ma niekorzystny wpływ na rokowanie (*Rutkowski 2017, Michalska-Jakubus 2006*).

Czynniki rokownicze w czerniaku skóry podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Czynniki rokownicze w czerniaku (*Michalska-Jakubus 2006*).

Czynnik rokowniczy	Charakterystyka
Czynniki rokownicze w I i II stopniu zaawansowania	
grubość guza pierwotnego w milimetrach wg Breslawa	<ul style="list-style-type: none"> silna, odwrotnie proporcjonalna zależność między grubością zmiany w mm a 5-letnim przeżyciem większe ryzyko przerzutów odległych i do regionalnych węzłów chłonnych wraz z każdym milimetrem głębokości naciekania guza

Czynnik rokowniczy	Charakterystyka
obecność owrzodzenia	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone w 6-60% przypadków czerniaka, przejaw większej aktywności biologicznej nowotworu, odsetek przeżyć 10-letnich niższy o 30%
poziom naciekania warstw skóry wg Clarka	<ul style="list-style-type: none"> • mniej wyraźny związek z szansą 5-letniego przeżycia, ale im głębsze naciekanie warstw skóry, tym gorsze rokowanie • -znaczenie rokownicze w czerniakach "cienkich" • -większe ryzyko przerzutów w przypadku czerniaków o grubości \geq 1 mm i głębszym poziomie naciekania (IV/V stopień wg Clarka)
podtyp histologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • najlepsze rokowanie w przypadku podtypu LMM (mała tendencja do przerzutowania) • najgorsze rokowanie w podtypach: guzkowym (NM), podpaznokciowo-kończynowym (ALM), amelanotycznym
lokalizacja ogniska pierwotnego	<ul style="list-style-type: none"> • czerniaki umiejscowione pierwotnie na skórze klatki piersiowej, proksymalnej części ramion, szyi i głowy cechują się gorszym rokowaniem niż czerniaki skóry kończyn, wykazują większą tendencję do przerzutowania związaną z układem spływu chłonnego i sieci naczyń krwionośnych • gorsze rokowanie w przypadku lokalizacji: na granicy skóry i błony śluzowej, w okolicy podpaznokciowej oraz na powierzchni podszewowej stóp
Czynniki związane z obecnością przerzutów	
przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> • jeden z najważniejszych niezależnych czynników rokowniczych • odsetek przeżyć wśród pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych 25-50%, bez przerzutów ponad 90%
przerzuty do narządów odległych	<ul style="list-style-type: none"> • najlepiej rokują przerzuty do tkanki podskórnej i pozaregionalnych węzłów chłonnych oraz izolowane przerzuty do płuc • -wzrost poziomu LDH w surowicy niekorzystnym czynnikiem rokowniczym
Czynniki osobnicze	
wiek pacjenta	lepsze rokowanie u młodszych pacjentów
płeć	cięższy przebieg i gorsza odpowiedź na leczenie u mężczyzn
czerniak w rodzinie	nie pogarsza rokowania
immunosupresja	prawdopodobnie związana z gorszym przebiegiem choroby

Wykazano, że obecność mutacji genu *BRAF* u chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego wpływa na zmniejszenie przewidywanej długości życia (Koseła 2011). Wyniki badań zależności między występowaniem *BRAF* V600K a obrazem kliniczno-patologicznym wykazały, że w fazie przerzutów choroba ma bardziej agresywny przebieg niż czerniak z *BRAF* V600E (Zaleśna 2016).

Ocenia się, że ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia, wynosi 3-15%. Odsetki przeżyć 5-letnich zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą 97% w przypadku stopnia I, 74% - II, 41% - III, <10% - IV (Krzemieniecki 2018).

2.5 Obraz kliniczny

Podejrzenie czerniaka mogą nasuwać zmiany skórne, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Niekiedy objawy kliniczne grupowane są w systemach mających ułatwić rozpoznanie, spośród których najbardziej znany jest system ABCD(E). Należy jednak zauważyć, że pozwala on na identyfikację jedynie części czerniaków, głównie postaci zaawansowanej i nie powinien służyć jako narzędzie diagnostyczne w praktyce klinicznej. Poniżej zamieszczono informacje dotyczące systemu ABCD(E).

Tabela 6. System kliniczny ABCD(E) (Rutkowski 2017).

Cecha	
A (<i>asymmetry</i>)	asymetria – czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wysp
B (<i>borders</i>)	brzezi nierówne i postrzępione
C (<i>color</i>)	kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D (<i>diameter</i>)	średnica > 5 mm lub (dynamics) dynamika zmian morfologicznych w guzie
E (<i>elevation</i> lub <i>evolution</i>)	uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy (<i>extension</i> lub <i>evolution</i>)

W postaci wczesnej czerniaka zmiany skórne są wielobarwne, płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych i poszarpanych granicach ze zdrową skórą, natomiast w postaci zaawansowanej często są uwypuklone ponad poziom skóry, a w części przypadków owrzodziały z wysiękiem surowiczo-krwistym na powierzchni. Niekiedy pierwszym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych drenujących obszar, w którym rozwinął się nowotwór (Krzemieniecki 2018).

Należy podkreślić, że czerniak skóry jest nowotworem o zróżnicowanym obrazie klinicznym o kilku podtypach histologicznych różniących się rokowaniem. Postaci kliniczne czerniaka skóry opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 7. Postaci kliniczne czerniaka skóry (Krzemieniecki 2018, Michalska-Jakubus 2006).

Postać kliniczna	Charakterystyka	Częstość występowania
Postać powierzchniowa (SSM, z ang. <i>superficial melano-</i>	• zwykle u osób młodych i w średnim wieku po krótkich, ale intensywnych,	30-40% przypadków

Postać kliniczna	Charakterystyka	Częstość występowania
<i>ma)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ekspozycjach na promieniowanie UV • w skórze odsoniętej, ale bez cech uszkodzenia postłonecznego • u kobiet najczęściej na kończynach dolnych (podudzia), u mężczyzn na tułowie • płaskie lub płasko-wyniosłe zmiany barwnikowe, początkowo wyraźnie odgraniczone, o policyklicznym brzegu • długi okres wzrostu śródskórkowego (faza <i>in situ</i>), późno przerzuty lokoregionalne • stosunkowo dobre rokowanie 	
Postać guzowata (NM, z ang. <i>nodular melanoma</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • częściej u mężczyzn (2:1), po 40 rż. • typowa lokalizacja: skóra głowy, karku i górnej części pleców w skórze klinicznie niezmienionej • wyniosły lub kopulasty guzek, bardzo ciemno zabarwiony i szybko się powiększający, zwykle z owrzodzeniem na powierzchni • wywiad w kierunku istnienia zmiany zazwyczaj krótki (1-2 lata) • niemal od początku wzrost wertykalny, szybko daje przerzuty 	50-60% przypadków
Czerniak z plamy soczewicowatej (LMM, z ang. <i>lentigo melanoma</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • u osób starszych, po 60 roku życia • 2 razy częściej u kobiet • w skórze odsoniętej z cechami uszkodzenia postłonecznego jako wynik przewlekłej ekspozycji na promieniowanie UV • typowa lokalizacja: twarz (policzki, nos, okolica skroniowa lub czołowa) • nieostro odgraniczona płaska zmiana barwnikowa o dość dużych wymiarach, nieregularnym kształcie i rozkładzie barwnika z obecnością ciemniejszego guzka • powolny rozwój komponenty inwazyjnej w obrębie złośliwej plamy soczewicowatej (15-20 lat) 	5-10% przypadków
Czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ALM, z ang. <i>acral lentiginous melanoma</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rzadko u osób rasy kaukaskiej, najczęstsza odmiana czerniaka u osób należących do rasy czarnej oraz u Azjatów • prawdopodobnie bez związku z promieniowaniem słonecznym • skóra powierzchni podeszwowej stóp lub powierzchni dłoniowej rąk oraz okolica około- i podpaznokciowa (najczęściej w obrębie palców, przede wszystkim kciuka i palucha) • przebieg powolny (1-3 lata) • początkowo przypomina LMM lub SSM • nieregularne przebarwienie i zniekształcenie płytki paznokciowej, wynaczynienie krwi pod płytką paznokciową, obrzęk palca 	5% przypadków
Czerniak podpaznokciowy (SM, z ang. <i>subungual melanoma</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • objaw Hutchinsona (szerzenie się przebarwienia z płytki paznokciowej na obrąbek naskórkowy i/lub opuszkę palca) • tworzenie się wykwitów guzkowych (często amelanotyczne) i przerzuty we wczesnych fazach rozwoju • ulega rozpadowi ze zniszczeniem płytki paznokciowej • zwykle złe rokowanie ze względu na późne rozpoznanie • błędnie rozpoznawane i leczone jako brodawki wirusowe lub krwaki podpaznokciowe 	5% przypadków

Czerniaki z mutacją w genie kodującym *BRAF* mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to: młodszy wiek chorego w chwili zachorowania, ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia, mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja *BRAF* charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych), większa liczba znamion barwnikowych skóry, charakterystyczny obraz histopatologiczny – czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie (*Koseła 2011*).

2.6 Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry (*Krzemieniecki 2018*) i z największą częstością występuje u osób rasy kaukaskiej, zwłaszcza narażonych na silne promieniowanie słoneczne. Najwyższą zachorowalność odnotowuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz niektórych krajach europejskich (Szwajcaria, Norwegia, Szwecja) i Stanach Zjednoczonych (*KRN 2018a*).

W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie (*Rutkowski 2017*). W 2015 r. odnotowano 1777 zachorowań wśród mężczyzn i 1824 zachorowania wśród kobiet (*KRN 2018*). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat (*Rutkowski 2017*).

Podobny wzrost odnotowano dla umieralności na czerniaka – 8% rocznie (*Krzemieniecki 2018*). W 2015 r. odnotowano 764 zgonów wśród mężczyzn (współczynnik surowy 4,11) i 682 zgony wśród kobiet (współczynnik surowy 1,47) (*KRN 2018*).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zachorowanie na czerniaka wiąże się z bardzo dużym obciążeniem społecznym i ekonomicznym, związanym z kosztami bezpośrednimi (kosztem diagnostyki, leczenia farmakologicznego, interwencji chirurgicznych, hospitalizacji oraz opieki domowej) oraz pośrednimi (kosztami związanymi z utratą produktywności). Nowotwór ten uznawany jest za jeden z bardziej kosztownych, gdyż w porównaniu z innymi chorobami nowotworowymi dotyka stosunkowo często osoby w wieku produkcyjnym, co powoduje, że nie kontynuują one pracy zarobkowej. Dodatkowo, nowotwór ten jest przyczyną przedwczesnych zgonów (szacunkowo przyczynia się do skrócenia oczekiwanej długości życia o 20 lat). Koszt przedwczesnego zgonu związanego z zachorowaniem na czerniaka jest wyższy niż w przypadku innych nowotworów i wynosi 312 798€ (*Hanly 2015*).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na czerniaka stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Czerniak jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu czerniaka w 201 roku wydano 5 482 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 101 548. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2017, wzrasta każdego roku (ZUS 2018). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C43 (ZUS 2018).

	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017	101 548	5 482
2016	91 613	4 757
2015	90 485	4 543
2014	82 410	4 190
2013	80 851	3 932
2012	77 413	3 812

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2016 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C43 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 96 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 49 osób. Zanotowano, że w 2016 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych i więcej ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem czerniaka zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C43 (ZUS 2018).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	96	52	44	-	49	26	22	1

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	110	61	49	-	39	19	20	-
2014	95	48	45	2	33	17	16	-
2013	86	40	45	1	33	14	19	-
2012	67	37	29	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	63	26	37	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2017 ogółem wydano 131 pierwszorazowych i 191 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane czerniakiem (ZUS 2018).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
Ogółem								
2017	131	67	57	7	191	115	71	5
2016	132	75	52	5	214	113	90	11
2015	149	79	60	10	185	109	75	1
2014	119	63	52	4	180	106	69	5
2013	122	73	43	6	190	106	79	5
2012	130	81	43	6	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	101	57	37	7	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2017	32	17	13	2	47	30	15	2
2016	37	17	20	-	59	34	17	8
2015	40	23	15	2	45	30	14	1

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2014	31	15	13	3	44	28	11	5
2013	33	17	12	4	40	23	12	5
2012	33	20	9	4	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	28	16	10	2	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2017	77	39	33	5	87	51	33	3
2016	84	49	30	5	91	52	36	3
2015	89	47	34	8	80	51	29	-
2014	69	39	29	1	76	47	29	-
2013	68	43	23	2	100	55	45	-
2012	83	53	28	2	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	58	33	21	4	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2017	22	11	11	-	57	34	23	-
2016	11	9	2	-	64	27	37	-
2015	20	9	11	-	60	28	32	-
2014	19	9	10	-	60	31	29	-
2013	21	13	8	-	50	28	22	-
2012	14	8	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	15	8	6	1	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem czerniaka mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C43 przyznano 3 osobom, w tym 2 kobietom i 1 mężczyźnie. Liczba orzeczeń nie różniła się w stosunku do roku 2016. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 11. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C43 (ZUS 2018).

rok	razem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	3	1	2	-
2016	3	-	3	-
2015	5	4	1	-
2014	3	2	1	-
2013	7	6	1	-
2012	6	4	2	-

rok	razem	Mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2011	12	5	7	-

Znaczna część kosztów bezpośrednich zachorowania na czerniaka związana jest z zastosowanym leczeniem. W przeszłości, ze względu na ograniczone opcje terapeutyczne koszty te były relatywnie niskie, jednak od momentu pojawienia się terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii koszty leczenia czerniaka uległy dalszemu zwiększeniu się.

Znaczna część kosztów leczenia nie jest bezpośrednio związana z kosztem podawanego produktów leczniczych, lecz z kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) występujących w czasie terapii. W badaniu *Vouk 2016* oszacowano koszt leczenia AEs (związany z zastosowaniem chemioterapii, ipilimumabu lub wemurafenibu) w leczeniu przerzutowego czerniaka w różnych państwach. Największe koszty na poziomie krajowym w przeliczeniu na pacjento-zdarzenie generowało wystąpienie AEs 3. lub 4. stopnia neutropenii/leukopenii, zapalenia okrężnicy, raka płaskonabłonkowego czy biegunki (*Vouk 2016*).

Należy mieć również na uwadze, że koszt leczenia chorego na czerniaka zwiększa się wraz ze stadium zaawansowania choroby (*Grange 2017*). W badaniu *Farr 2017* prowadzonym wśród chorych ze Stanów Zjednoczonych wykazano, że koszt leczenia w przeliczeniu na pacjenta na miesiąc wahał się od 1966\$ w przypadku stadium IIIB do 4585\$ dla chorych w stadium M1c (*Farr 2017*).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Szacuje się, że około 30% pacjentów chorych na czerniaka doświadcza zwiększonego dyskomfortu w okresie diagnozowania i leczenia, a 18-44% pacjentów ma kliniczne objawy depresji. Czynniki negatywnie korelującymi z jakością życia była płeć żeńska, młodszy wiek, niższy poziom wykształcenia, brak wsparcia ze strony rodziny i społeczeństwa oraz negatywny stosunek do choroby i leczenia. Dodatkowo dyskomfort zwiększają wycieńczenie fizyczne, widoczność miejsca na ciele objętego zmianą nowotworową i otrzymywane leczenie systemowe (*Beutel 2015*).

Na jakość życia chorych uzyskiwaną w trakcie leczenia zasadniczy wpływ ma profil bezpieczeństwa stosowanych leków (*Schadendorf 2017*). Zastosowanie w terapii czerniaka leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii wpłynęło korzystnie na poprawę jakości życia chorych (*Malkhasyan 2017*) w porównaniu z chemioterapią.

Najczęściej w ocenie jakości życia pacjentów chorych na czerniaka stosuje się kwestionariusze *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M)* oraz skalę ECOG.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (wersja 3.0) jest narzędziem do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Kwestionariusz zawiera 15 domen, a jego punktacja przedstawiona jest w skali od 0 do 100. Wśród nich wyróżnia się pięć elementów oceniających funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i socjalne. Oceniane są objawy, takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zawartych jest także sześć osobnych pozycji, oceniających: duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i problemy finansowe. W skali brana jest również pod uwagę ocena zdrowia ogólnego (Khan 2016). Każdy z elementów ankiety punktowany jest od 1 do 4, jedynie informacja na temat zdrowia ogólnego punktowana jest w zakresie od 1 do 7 (Silva Michels 2013). Dla oceny zdrowia ogólnego i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia (Khan 2016).

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M)* zawiera pozycje oryginalnego kwestionariusza FACT-G (wersja 4.0) oraz podskale specyficzne dla czerniaka. W sumie cały kwestionariusz zawiera 51 pozycji. Pozycje dotyczące czerniaka pogrupowane są w podskalę czerniaka (MS, z ang. *melanoma subscale*) – 8 pozycji oraz podskalę zabiegów chirurgicznych w czerniaku (MSS, z ang. *melanoma surgery subscale*) – 16 pozycji i obejmują 3 domeny oceniające jakość życia: 20 pozycji związanych z samopoczuciem fizycznym, 3 pozycje odnoszące się do samopoczucia emocjonalnego i 1 pozycję odnoszącą się do dobrobytu społecznego (Cormier 2008, Askew 2009). Podskale te bywają określane jako skojarzona skala czerniaka (MCS, z ang. *melanoma combined subscale*). Każda z pozycji oceniana jest w skali od 0 do 4, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Cormier 2008).

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Do niedawna opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu czerniaka, poza leczeniem chirurgicznym, ograniczały się do zastosowania chemioterapii, w przypadku której nie odnotowywano zasadniczej poprawy przeżycia pacjentów (Jones 2015). Wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych, inhibitorów BRAF/MEK oraz immunoterapii, do schematu leczenia przyczyniło się do wydłużenia czasu życia chorych. W przypadku obecności częstej, aktywującej mutacji BRAF, zastosowanie dostępnego skojarzonego leczenia ukierunkowanego molekularnie jest ostatecznie związane z progresją choroby po około 12

miesiącach oraz licznymi działaniami niepożądanymi (*Dummer 2018*). W badaniu przeprowadzonym wśród lekarzy klinicystów w 2015 r. ankietowani zwracali uwagę na konieczność poszukiwania nowych opcji terapeutycznych, zwiększających spektrum dostępnych schematów leczenia, prowadzących do zwiększenia przeżycia chorych i wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie (*Jones 2015*).

W tym samym badaniu prawie połowa ankietowanych zwracała uwagę, że tolerancja i profil bezpieczeństwa stanowi wciąż największe wyzwanie w leczeniu zaawansowanego czerniaka (*Jones 2015*). Występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzi często do konieczności przerwania leczenia i ma negatywny wpływ na jakość życia chorych na czerniaka. Stosowanie chemioterapii, immunoterapii i dostępnego obecnie leczenia ukierunkowanego molekularnie obarczone jest stosunkowo wysokim ryzykiem ich wystąpienia, a dane z badań klinicznych wskazują na pogorszenie lub niewielką poprawę jakości życia pacjentów stosujących odpowiednio chemioterapię czy leczenie celowane (*Long 2016, Schandendorf 2017, Kotapati 2011*).

Mając na względzie powyższe informacje należy przyjąć, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie skutecznego klinicznie i bezpiecznego leczenia chorych na czerniaka nieoperacyjnego i przerzutowego. W przypadku obecności mutacji BRAF V600 poszukiwanie nowych skojarzeń inhibitorów BRAF + inhibitorów MEK, a w efekcie włączenie do schematu postępowania terapii produktem leczniczym Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) stanowi bezpośrednią odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Enkorafenib hamuje ścieżkę MAPK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (w tym V600K i V600E) wykazuje ponad 10-krotnie dłuższy półokres dysocjacji niż wemurafenib i dabrafenib, co pozwala na utrzymującą się celowaną inhibicję (*Dummer 2018*). Enkorafenib podawany w skojarzeniu z binimetynibem hamują szlak kinaz MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe (*ChPL Mektovi 2018, ChPL Braftovi 2018*). W badaniach klinicznych skojarzenie enkorafenibu z binimetynibem zwiększało maksymalną tolerowaną dawkę enkorafenibu, co pozwala na zwiększenie dawki leku bez wpływu na jego profil bezpieczeństwa (*Dummer 2018*). Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności na leczenie w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach *in vivo* (*ChPL Mektovi 2018, ChPL Braftovi 2018*).

2.10 Leczenie czerniaka

Postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne obejmujące usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsję węzła wartowniczego. W przypadku gdy wynik biopsji jest dodatni wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego spływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnym i potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych. Zalecany margines chirurgiczny zdrowej skóry dla tzw. cienkich czerniaków (grubość nacieku ≤ 2 mm) wynosi 1 cm, a w przypadku głębszego nacieku – 2 cm. Adekwatne i doszczętne leczenie chirurgiczne w przypadku czerniaka o zaawansowaniu miejscowym i lokoregionalnym jest wystarczające i wymaga tylko obserwacji klinicznej (Krzemieniecki 2018).

W leczeniu czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsiańnego stosuje się:

- izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipotermii, która jest metodą wykorzystywaną w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit* i polega na dotętniczym podawaniu dużych dawek leku cytostaticznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego;
- chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny);
- immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie (Krzemieniecki 2018).

Wycięcie przerzutów odległych czerniaka rozważane jest, gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy występują w obrębie jednego narządu), pojawiły się w okresie po 12 miesiącach od leczenia pierwotnego, na podstawie wyników badań obrazowych spodziewana jest doszczętność operacji a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 miesiące (Krzemieniecki 2018).

Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie

Pogłębienie badań molekularnych i coraz lepsze zrozumienie patogenezy czerniaka, w tym mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby i tworzenie zmian przerzutowych, stworzyło możliwość zastosowania w leczeniu immunoterapii i terapii ukierunkowanych molekularnie.

Immunoterapia znajduje zastosowanie w leczeniu systemowym czerniaka przerzutowego – w terapii wykorzystywane są przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (anty-PD-1; niwolumab i pembrolizumab) lub blokujące antygen CTLA-4 (z ang. *cytotoxic T-lymphocyte*

associated protein 4) zwiększające aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem komórek nowotworu przez limfocyty T (ipilimumab) (Krzemieniecki 2018, Czarnecka 2018).

W przypadku stwierdzenia mutacji *BRAF* u chorego na czerniaka przerzutowego leczeniem ukierunkowanym molekularnie z wyboru jest immunoterapia lub skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK w pierwszej lub drugiej linii terapii (Czarnecka 2018). Spośród leków selektywnie blokujących BRAF i MEK należy wymienić wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib (Krzemieniecki 2018). Dodanie inhibitorów MEK do terapii inhibitorami BRAF wydłuża czas do pojawiania się oporności na leczenie anty-BRAF oraz poprawia profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu do monoterapii poszczególnymi lekami (EPAR Braftovi 2018). Nie określono definitywnie kolejności zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z mutacją *BRAF* – wykazano, że skuteczność inhibitorów BRAF jest zachowana po zastosowaniu immunoterapii tak samo jak skuteczność immunoterapii po inhibitorach BRAF (Rutkowski 2017a).

Aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są trzy programy lekowe, stanowiące załączniki do obwieszczenia Ministra Zdrowia:

- B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43) w ramach którego finansowane jest leczenie skojarzone wemurafenibem i kobimetynibem u chorych z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry i potwierdzoną mutacją *BRAF* V600,
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach którego finansowane jest:
 - leczenie ipilimumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV po nieskuteczności jednego leczenia systemowego czerniaka lub z brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację
 - leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, którzy nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub u których odnotowano nieskuteczność wcześniejszego jednego leczenia systemowego czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację,
- B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43), do którego włączani są chorzy z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF* V600 (MZ 31/10/2018).

Szczegółowy opis poszczególnych programów lekowych zamieszczono w rozdziale 10.6, natomiast status refundacyjny leków stosowanych w terapii czerniaka w ramach programów lekowych w rozdziale 10.5.

Ponadto ze środków publicznych w terapii czerniaka (ICD-10 C43) finansowane są leki zawierające substancje czynne wymienione w załączniku C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do obwieszczenia Ministra Zdrowia: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, izofosamid, interferon α -2b, melfalan, mitomycyna, paklitaksel, tamoksifen, winblastyna, winkrystyna, winorelbina (MZ 31/10/2018).

2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

W 2016 r. ukazały się polskie wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w terapii czerniaka skóry (Rutkowski 2017).

Podstawową metodę leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne, które powinno być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, ich wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry. W przypadkach zmian mnogich/nieresekcyjnych należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek — T-VEC, PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię. W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP, z ang. *hyperthermic isolated limb perfusion*) najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu. Brak możliwości zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia (Rutkowski 2017).

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 (Rutkowski 2017).

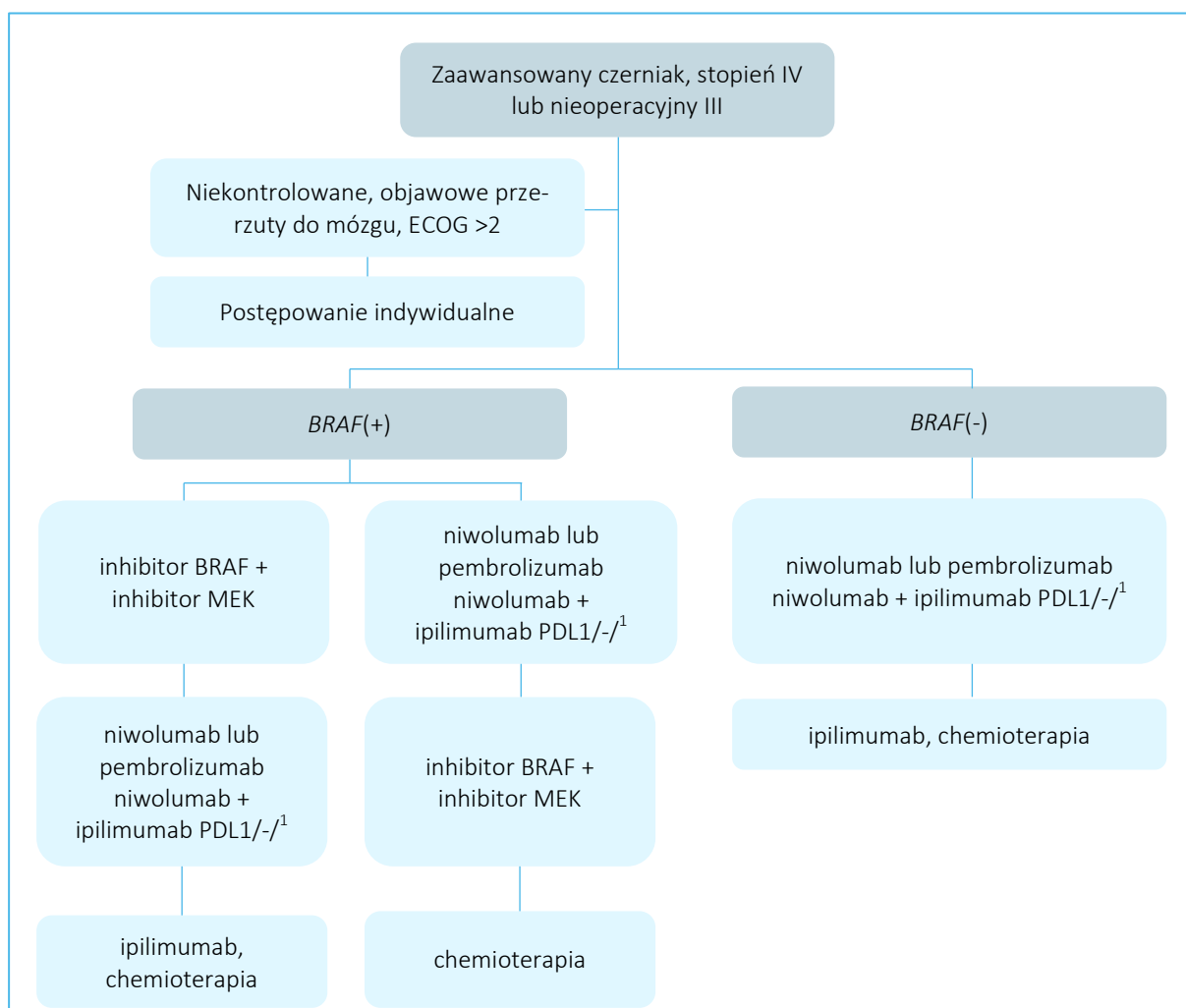
Leczenie chorych w stadium uogólnienia opiera się z o immunoterapię nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD-1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib, trametynib, dabrafenib, kobimetynib). Należy także rozważyć kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych. W wytycznych podkreślono, że w świetle wyników badań klinicznych ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii. Stosowanie terapii przeciwciałami anty-PD1 z anty-CTLA-4 wymaga dalszych badań (*Rutkowski 2017*).

Autorzy wytycznych podkreślają, że inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF*, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, powinno się je rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu (*Rutkowski 2017*).

Dodatkowo najnowsze wyniki badań wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem lub wemurafenibu z kobimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności (*Rutkowski 2017*).

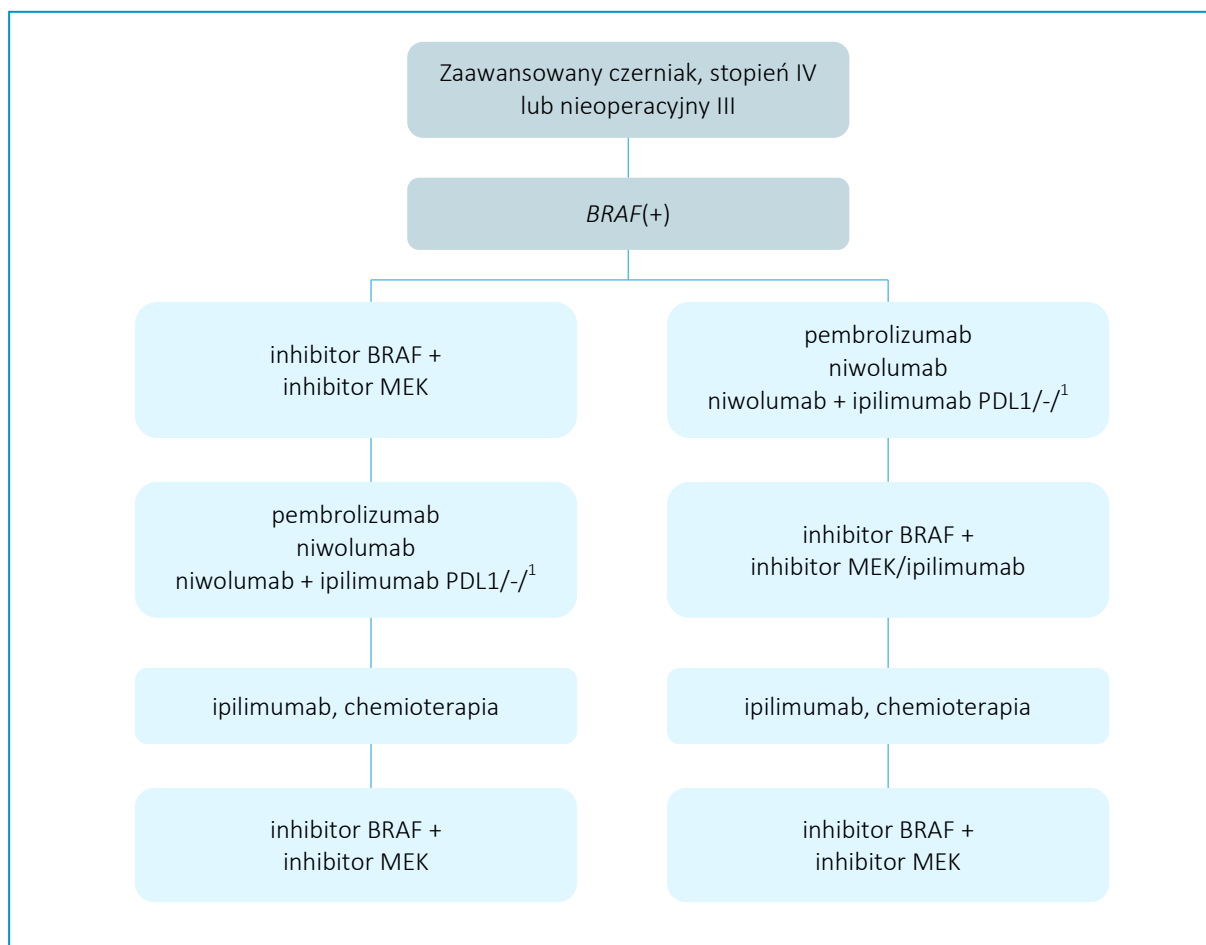
Proponowane w wytycznych schematy leczenia systemowego u chorych na czerniaka w stopniu IV lub nieresekcyjnym III przedstawiono poniżej.

Schemat 1. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (Rutkowski 2017).



- 1 wskazanie zarejestrowane, ale nier refundowane;
- 2 dabrafenib + trametynib lub wemurafenib + kobimetynib.

Schemat 2. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III z obecnością mutacji BRAF (Rutkowski 2017).



1 wskazanie zarejestrowane, ale nierefundowane.

2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W wyniku wyszukiwania zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka odnaleziono dokumenty przygotowane przez ekspertów:

- *National Comprehensive Cancer Network* (2019);
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)* (2018);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2017);
- *European Society for Medical Oncology* (2015, 2016);
- *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (2015);

- *National Institute of Health Excellence* (2015)

Z uwagi na szybki postęp jaki dokonał się w terapii czerniaka w ostatnich latach, w celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń wyszukiwanie zawężono do dokumentów opublikowanych po 2015 r.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21 listopada 2018 r.

2.10.2.1 National Comprehensive Cancer Network

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* wskazano, iż w I linii leczenia systemowego przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka można zastosować monoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumabem lub niwolumabem) lub skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. Dodatkowo, pacjentom ze stwierdzoną mutacją *BRAF V600* zaleca się rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie tj. zastosowanie skojarzenia dabrafenibu i trametynybu lub wemurafenibu i kobimetynibu lub enkorafenibu i binimetynibu (*NCCN 1.2019*).

Po progresji choroby lub jeśli pacjent osiągnie maksymalną korzyść kliniczną z zastosowanego leczenia celowanego, w II linii leczenia, rekomenduje się: monoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumabem lub niwolumabem), skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem, a u pacjentów ze stwierdzoną mutacją *BRAF V600* zastosowanie skojarzenia dabrafenibu i trametynybu lub wemurafenibu i kobimetynibu lub enkorafenibu i binimetynibu. Dodatkowo wśród innych opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia wymieniono: ipilimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z iniekcją doguzową T-VEC, IL-2 w wysokich dawkach, leczenie cytotoksyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, kompleksy albuminy z paklitaksellem, skojarzenie karboplatyny i paklitakselu), imatynib w przypadku mutacji aktywujących *KIT*. Dodatkowo zaznaczono, że u pacjentów doświadczających progresji w trakcie lub w krótkim czasie po leczeniu I linii należy w II linii terapii zastosować lek z innej klasy niestosowany we wcześniejszym leczeniu. U chorych, którzy doświadczyli progresji w trakcie leczenia pojedynczym immunoterapeutycznym należy rozważyć skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. W przypadku chorych u których odnotowano odpowiedź kliniczną (CR, PR lub SD) i nie obserwowano toksyczności, ale doświadczyli oni progresji/nawrotu choroby w ciągu > 3 miesięcy po zakończeniu leczenia można rozważyć ponowne zastosowanie tego samego leku lub leku należącego do tej samej klasy (*NCCN 1.2019*).

2.10.2.2 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)

Niemieckie wytyczne opracowane przez *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)*, *Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)*, *Deutschen Krebshilfe (DKH)* wskazują, że u chorych na czerniaka w IV stadium zaawansowania, u których wykryto mutację *BRAF V600* należy zastosować leczenie skojarzone inhibitorami *BRAF* i inhibitorami *MEK* lub immunoterapię – monoterapię przeciwciałami anty-PD-1 lub skojarzenie przeciwciał anty-PD-1 i anty-CTLA4. W wytycznych zaznaczono, że obecnie nie ma dowodów naukowych pozwalających ustalić optymalną sekwencję podawania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie (*S3-Leitlinie 2018*).

W przypadku chorych, u których występuje mutacja *c-KIT* wrażliwa na leczenie inhibitorami *C-KIT* zaleca się stosowanie tej opcji terapeutycznej po nieskuteczności immunoterapii (*S3-Leitlinie 2018*).

U chorych z przerzutami nieoperacyjnymi zaleca się podjęcie próby zastosowania immunoterapii – wykazano wyższość monoterapii przeciwciałami anty-PD-1 lub ich skojarzeniem nad ipilimumabem. Jeśli niemożliwe jest zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorami *BRAF/MEK* lub immunoterapii pacjentom z przerzutami nieoperacyjnymi można zaoferować dakarbazynę lub polichemioterapię jako leczenie systemowe. Polichemioterapia w skojarzeniu z interferonem α i interleukiną 2 nie powinna być stosowana ze względu na wysoką toksycznością i niepewnymi wynikami przeżycia (*S3-Leitlinie 2018*).

2.10.2.3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Zgodnie z wytycznymi *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* w leczeniu systemowym pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w III stadium zaawansowania lub w stadium IV rekomenduje się zastosowanie ipilimumabu, pembrolizumabu lub niwolumabu w monoterapii lub skojarzenia ipilimumabu i niwolumabu, a wśród chorych z mutacją *BRAF V600* zalecane jest skojarzenie trametynybu i dabrafenibu (*SIGN 2017*).

2.10.2.4 European Society for Medical Oncology

Eksperti *European Society for Medical Oncology* wskazują, że u pacjentów chorych na przerzutowego czerniaka należy przeprowadzić badania w kierunku mutacji *BRAF V600*, preferencyjnie w materiale przerzutowym. U wszystkich chorych na przerzutowego czerniaka w I i II linii leczenia można zastoso-

wać schematy zawierające przeciwciała anti-PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub przeciwciała anti-CTLA4 (ipilimumab), a u pacjentów z obecnością mutacji genu *BRAF* również skojarzenia inhibitorów BRAF (wemurafenib, enkorafenib, dabrafenib) i inhibitorów MEK (binimetynib, kobimetynib, trametynib). Jeżeli brak jest dostępu do nowych leków celowanych lub nie ma możliwości zakwalifikowania się do badań klinicznych można rozpocząć leczenie lekami cytotoksycznymi tj. dakarbazyny lub temozolomid (*ESMO 2015, ESMO 2016*).

Na podstawie wyników badań klinicznych zaleca się, by w przypadku pacjentów bez mutacji genu *BRAF* (*BRAF-wt, wild-type*) w I linii leczenia stosować przeciwciała anti-PD1 zamiast ipilimumab. W II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii ipilimumabem zaleca się stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu, zamiast chemioterapii (*ESMO 2015, ESMO 2016*).

W I i II linii leczenia chorych z mutacją *BRAF V600* zaleca się stosowanie skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK, przy czym eksperci zauważają, że obecnie dostępne wyniki badań nie pozwalają na wybór najodpowiedniejszej sekwencji stosowania tych leków. W II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii można zastosować inhibitory BRAF/MEK i *vice versa* (*ESMO 2015, ESMO 2016*).

2.10.2.5 European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Zgodnie z wytycznymi europejskimi opracowanymi przez ekspertów towarzystw *European Dermatology Forum* (EDF), *European Association of Dermato-Oncology* (EADO), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) u wszystkich pacjentów chorych na czerniaka w stadium zaawansowania od IIIb wzwyż należy wykonać oznaczenie mutacji genu BRAF w materiale pobranym z tkanki przerzutowej (*Garbe 2016*).

Autorzy stwierdzają, że leczenie systemowe skierowane jest do pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem i obejmuje leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię. U chorych na czerniaka z mutacją genu *BRAF* standardem postępowania jest podawanie skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK tj. wemurafenib i dabrafenib czy wemurafenib i kobimetynib. W przypadku wykrycia mutacji *c-KIT* zaleca się stosowanie inhibitorów c-KIT (imatynibu) (*Garbe 2016*).

W odniesieniu do immunoterapii wytyczne stwierdzają, że stosowanie przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) stanowi standard postępowania w I linii leczenia pacjentów bez mutacji genu *BRAF* (*wild-type*) i może być rozważane także w przypadku leczenia pacjentów z mutacjami tego genu.

Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że obecnie, po wprowadzeniu przeciwciał anty-PD-1 stosowanie ipilimumabu nie jest już terapią z wyboru w I linii leczenia. Ponadto jak wykazano w badaniach skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu charakteryzuje się wyższością w zakresie PFS w porównaniu do monoterapii tymi lekami (*Garbe 2016*).

Autorzy wytycznych zwracają także uwagę, że wciąż trwają badania mające na celu określenie optymalnej sekwencji podawania leczenia ukierunkowanego molekularnie anty-BRAF i immunoterapii (*Garbe 2016*).

Stosowanie chemioterapii (dakarbazyne) zalecane jest w II lub III linii leczenia u pacjentów opornych na leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapię lub w I linii leczenia, jeśli inne terapie nie są dostępne/refundowane (*Garbe 2016*).

2.10.2.6 National Institute of Health Excellence

Eksperti *National Institute of Health Excellence* rekomendują jako opcje leczenia systemowego stosowanie wemurafenibu u chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z mutacją *BRAFV600* lub ipilimumabu u chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W przypadku gdy zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii u chorych na czerniaka w IV stadium zaawansowania nie jest możliwe zaleca się stosowanie chemioterapii dakarbazyną. Chemioterapia innymi lekami cytotoksycznymi po wcześniejszym leczeniu dakarbazyną nie powinna być oferowana pacjentom w IV stadium zaawansowania z wyjątkiem badań klinicznych (*NICE 2015*).

Należy jednak podkreślić, że od momentu opublikowania opisanych wyżej wytycznych eksperci NICE wydali pozytywne rekomendacje dla:

- stosowania ipilimumabu w terapii wcześniej nieleczonego zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) oraz w terapii wcześniej leczonego czerniaka zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego),
- stosowania niwolumabu w monoterapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego),
- stosowania skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego),

- stosowania pembrolizumabu w monoterapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego), u pacjentów którzy wcześniej nie byli leczeni ipilimumabem,
- stosowania pembrolizumabu w terapii zaawansowanego czerniaka z progresją po leczeniu ipilimumabem lub jeśli u pacjentów wykryto mutację *BRAF* V600 po leczeniu inhibitorami BRAF/MEK,
- stosowania dabrafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego), u pacjentów u których wykryto mutację *BRAF* V600,
- stosowania wemurafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego), u pacjentów u których wykryto mutację *BRAF* V600,
- stosowania skojarzenia trametyny i dabrafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego), u pacjentów u których wykryto mutację *BRAF* V600,
- stosowania skojarzenia kobimetynibu i wemurafenibu w terapii zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego), u pacjentów u których wykryto mutację *BRAF* V600 (NICE 2018).

2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono jedną publikację prezentującą wytyczne krajowe (Rutkowski 2017, stanowiącą aktualizację wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej) oraz siedem dokumentów przedstawiających zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych.

U pacjentów chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego zaleca się przeprowadzenie badań w kierunku wykrycia mutacji genu *BRAF*. Wśród pacjentów z mutacją tego genu wytyczne kliniczne wskazują na zasadność stosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami (monoterapia lekami tej klasy zalecana jest głównie w starszych wytycznych). Najnowasze wytyczne NCCN wskazują, że w terapii pacjentów z mutacją *BRAF* V600 należy stosować skojarzenie enkorafenibu + binimetynibu.

Stosowanie immunoterapii (inhibitorów punktów kontrolnych), tj. leków będących przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-CTL4 lub ich skojarzeń zalecane jest jako terapia z wyboru zarówno u pacjentów bez (*wild-type*) jak i z mutacją genu *BRAF*. Przy czym w najnowszych z odnalezionych wytycznych NCCN terapią z wyboru u pacjentów z mutacjami genu *BRAF* są skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK.

W większości odnalezionych wytycznych wskazano, że brak jest dowodów naukowych określających optymalną sekwencję stosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, a oba rodzaje leczenia można stosować wymiennie w I i II linii terapii.

W dalszych liniach leczenia lub jeśli brak jest możliwości zastosowania leczenia inhibitorami BRAF/MEK lub immunoterapeutykami można rozważyć chemioterapię dakarbazyną.

Odnalezione rekomendacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Wytyczne	Państwo	Rok	Rekomendacja
Rutkowski 2017	Polska	2017	<p>Czerniak zaawansowany, stopień IV lub nieoperacyjny III</p> <p>W I linii leczenia pacjentów z mutacją genu <i>BRAF</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ukierunkowane molekularnie: wemurafenib, trametynib, dabrafenib, kobimetynib (postępowanie z wyboru u chorych w stadium uogólnienia z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu; zaleca się stosowanie skojarzenia leków zamiast monoterapii) lub • immunoterapia: niwolumab lub pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab. <p>W II linii leczenia pacjentów z mutacją genu <i>BRAF</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie immunoterapia: niwolumab lub pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab, • po niepowodzeniu immunoterapii leczenie ukierunkowane molekularnie: skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK. <p>W III linii leczenia: chemioterapia lub ipilimumab u pacjentów otrzymujących w II linii leczenia immunoterapię lub chemioterapia u pacjentów otrzymujących w II linii inhibitory BRAF/MEK.</p> <p>W leczeniu pacjentów bez mutacji <i>BRAF</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii: immunoterapia: niwolumab lub pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab, • w II linii chemioterapia.
National Comprehensive Cancer Network	Stany Zjednoczone	2019	<p>Czerniak zaawansowany, przerzutowy lub nieoperacyjny</p> <p>W I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600 zaleca się rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie: dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib, <u>enkorafenib + binimetynib</u>, • immunoterapia: pembrolizumab lub niwolumab w monoterapii, niwolumab + ipilimumab, <p>W II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600 zaleca się rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie: dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib, <u>enkorafenib + binimetynib</u>, • immunoterapia: pembrolizumab lub niwolumab w monoterapii, niwolumab + ipilimumab, • ipilimumab w monoterapii, • IL-2 w wysokich dawkach, • leczenie cytotoksyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, kompleksy albuminy z paklitakselem, skoja-

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wytyczne	Państwo	Rok	Rekomendacja
			<p>zenie karboplatyny i paklitakselu),</p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib w przypadku mutacji aktywujących <i>KIT</i>.
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)	Niemcy	2018	<p>Czerniak zaawansowany, stadium IV</p> <p>W leczeniu pacjentów z mutacją genu <i>BRAF</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ukierunkowane molekularnie: inhibitor BRAF + inhibitor MEK, • immunoterapia: przeciwciała anti-PD-1 w monoterapii lub przeciwciała anti-PD-1 + przeciwciała anti-CTLA4. <p>W wytycznych nie przedstawiono optymalnej sekwencji leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii.</p> <p>Po niepowodzeniu immunoterapii u osób, u których występuje mutacja <i>c-KIT</i> wrażliwa na leczenie inhibitorami C-KIT zaleca się stosowanie tej opcji terapeutycznej.</p> <p>W leczeniu pacjentów z przerzutami nieoperacyjnymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ukierunkowane molekularnie: inhibitor BRAF + inhibitor MEK, • immunoterapia: monoterapia lub skojarzenia przeciwciał anti-PD-1, ipilimumab, • chemioterapia dakarbazyną lub polichemioterapia jeśli brak możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii, • stosowanie polichemioterapii w skojarzeniu z interferonem α i interleukiną 2 niezalecane.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Szkocja	2017	<p>Czerniak zaawansowany, stopień IV lub nieoperacyjny III</p> <p>W leczeniu systemowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600 zaleca się rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie: dabrafenib + trametynib, • immunoterapia: ipilimumab, pembrolizumab lub niwolumab w monoterapii, ipilimumab + niwolumab
European Society for Medical Oncology	wytyczne europejskie	2015, 2016	<p>Czerniak zaawansowany, przerzutowy</p> <p>W I i II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600: leczenie ukierunkowane molekularnie: inhibitor BRAF (wemurafenib, enkorafenib, dabrafenib) + inhibitor MEK (binimetynib, kobimetynib, trametynib) • immunoterapia: przeciwciała anti-PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub przeciwciała anti-CTLA4 (ipilimumab), • chemioterapia lekami cytotoksycznymi (dakarbazyna lub temozolomid), jeżeli brak jest dostępu do nowych

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wytyczne	Państwo	Rok	Rekomendacja
			leków celowanych lub nie ma możliwości zakwalifikowania się do badań klinicznych. W II linii leczenia po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie można zastosować immunoterapię, a po immunoterapii leczenie ukierunkowane molekularnie.
<i>European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</i>	wytyczne europejskie	2015	<p>Czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy</p> <p>W leczeniu systemowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600 zaleca się rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie: wemurafenib + dabrafenib, wemurafenib + kobimetynib, • pacjentom z mutacją <i>c-KIT</i> zaleca się stosowanie inhibitorów c-KIT (imatynib), • immunoterapia: niwolumab + ipilimumab, ipilimumab, • chemioterapia u pacjentów opornych na leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapię w II linii leczenia lub w I linii leczenia, jeśli inne terapie nie są dostępne/refundowane.
<i>National Institute of Health Excellence</i>	Wielka Brytania	2015, 2018 ¹	<p>Czerniak nieoperacyjny lub przerzutowy</p> <p>W leczeniu systemowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom ze stwierdzoną mutacją <i>BRAF</i> V600 zaleca się leczenie ukierunkowane molekularnie: wemurafenib, dabrafenib, trametynib + dabrafenib, kobimetynib + wemurafenib, • immunoterapia: ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab (u chorych nieleczonych wcześniej ipilimumabem lub po progresji pomimo takiego leczenia lub u chorych z mutacją <i>BRAF</i> V600 po progresji po inhibitorach <i>BRAF/MEK</i>), niwolumab + ipilimumab, • chemioterapia (dakarbazylna), jeśli zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii nie jest możliwe.

1 rekomendacje opisane w *NICE pathway. Systemic anticancer treatment for stage IV melanoma (NICE 2018)*.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji *BRAF* V600 (ChPL Braftovi 2018, ChPL Mektovi 2018).

Do wnioskowanego programu lekowego (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 10.7) włączani będą dorośli chorzy na nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu, w stanie sprawności ECOG 0-1. W programie lekowym dopuszcza się udział:

- pacjentów z rozpoznanymi świeżymi przerzutami do OUN, jednak warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość oraz
- chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, przy czym wymagany jest brak objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez ≥ 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii.

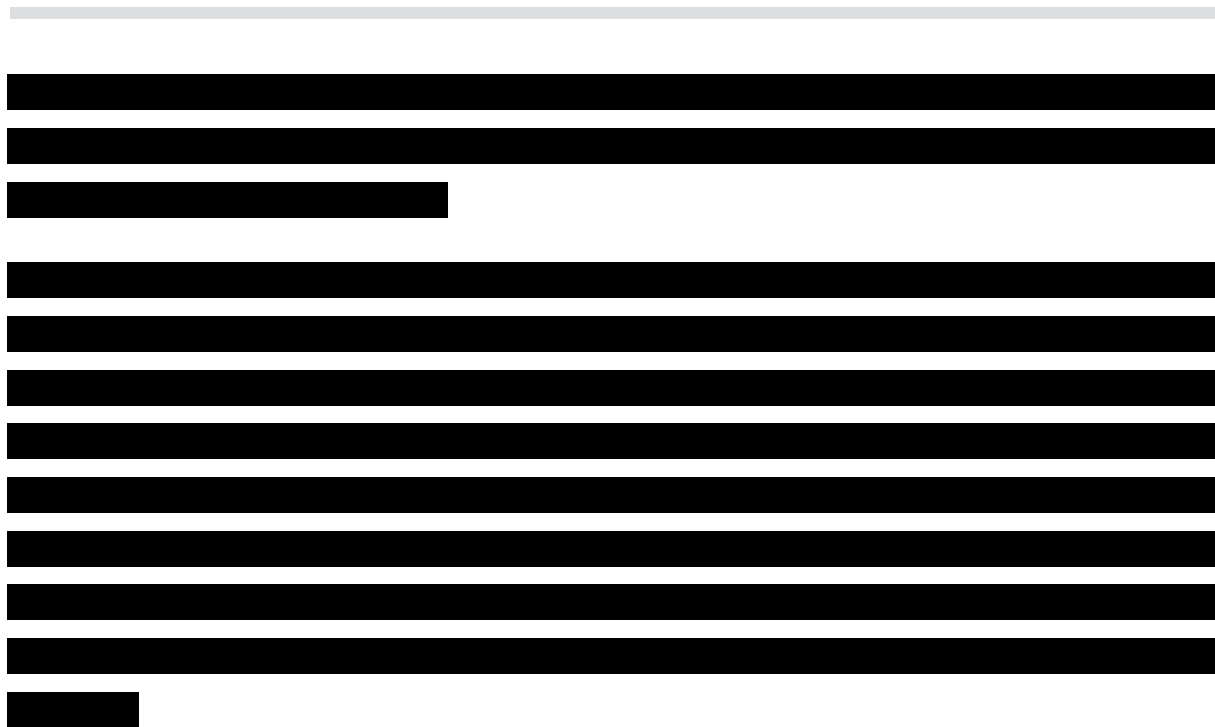
Analizując kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego należy zauważyć, że jedynie nieznacznie zawężają one populację docelową dla skojarzenia Braftovi + Mektovi względem wskazań rejestracyjnych dla tych leków, co podyktowane jest względami bezpieczeństwa oraz dostępnością wyników oceny klinicznej we wnioskowanej populacji.

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 13. [Redacted text]

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



5 Opis ocenianej interwencji – Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib)

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Braftovi z dnia 12.10.2018 (*ChPL Braftovi 2018*).

Tabela 14. Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib).

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Pierre Fabre Médicament, 45, place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Braftovi 50 mg kapsułki twarde: EU/1/18/1314/001 Braftovi 75 mg kapsułki twarde: EU/1/18/1314/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 12.10.2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 12.10.2018
Grupa farmakoterapeutyczna	lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych
Kod ATC	jeszcze nie przydzielony
Dostępne preparaty	Braftovi 50 mg kapsułki twarde Braftovi 75 mg kapsułki twarde

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAFV600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAFV600E, D and K w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. *wild*).

W skojarzeniu z binimetynibem

Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK, patrz punkt 5.1 ChPL binimetynibu) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAFV600E w warunkach *in vivo*.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę enkorafenibu badano u zdrowych ochotników i u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym i nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF-V600E lub K. Wykazano, że farmakokinetyka enkorafenibu jest prawie liniowo zależna od dawki zarówno po podaniu dawki pojedynczej jak i dawek wielokrotnych. Po wielokrotnym podaniu jednej dawki na dobę, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 15 dni. Wskaźnik kumulacji wynoszący około 0,5 jest prawdopodobnie spowodowany autoindukcją CYP3A4. Współczynnik zmienności międzyosobniczej (% CV) AUC wynosi od 12,3% do 68,9%.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym enkorafenib jest szybko wchłaniany, przy medianie T_{max} wynoszącej 1,5 do 2 godzin. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 100 mg, co najmniej 86% dawki enkorafenibu zostało wchłonięte. Podanie pojedynczej dawki enkorafenibu wynoszącej 100 mg wraz z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie C_{max} o 36%, podczas gdy AUC pozostało bez zmian. Badanie interakcji leków przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że w obecności leku zmieniającego pH w żołądku (rabeprazolu) ekspozycja na enkorafenib pozostała niezmienną.

Dystrybucja

Enkorafenib wiąże się z białkami osocza ludzkiego w umiarkowanym stopniu (86,1%) w warunkach *in vitro*. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 100 mg średni (SD) stosunek stężenia w krwi pełnej do stężenia w osoczu wyniósł 0,58 (0,02), a średnia (% CV) pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) enkorafenibu wyniosła 226 l (32,7%).

Metabolizm

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 100 mg zaobserwowano, że

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

metabolizm jest głównym szlakiem usuwania enkorafenibu (około 88% odzyskanej radioaktywności). Wiodącą reakcją biotransformacji enkorafenibu była N-dealkilacja. Inne główne szlaki metaboliczne obejmowały hydroksylację, hydrolizę karbaminianu, pośrednią glukuronidację i tworzenie koniugatów z glukozą.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 100 mg radioaktywna dawka była wydalona w równym stopniu z kałem jak i z moczem (średnia 47,2%). 1,8% radioaktywności zostało wydalone z moczem w niezmięnionej postaci enkorafenibu. Średni (% CV) pozorny klirens (CL/F) enkorafenibu wynosił 27,9 l/h (9,15%). Mediana (zakres) końcowego okresu półtrwania (T_{1/2}) enkorafenibu wyniosła 6,32 h (od 3,74 do 8,09 h).

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ enzymów CYP na enkorafenib

Enkorafenib jest metabolizowany przez enzymy cytochromu CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6. Przewidziano, że w warunkach *in vitro* CYP3A4 jest głównym enzymem przyczyniającym się do całkowitego klirensu oksydacyjnego enkorafenibu w mikrosomach ludzkiej wątroby (~83,3%), po którym plasują się CYP2C19 i CYP2D6 (odpowiednio ~16,0% i 0,71%).

Wpływ enkorafenibu na substraty CYP

Badania *in vitro* wykazują, że enkorafenib jest stosunkowo silnym, odwracalnym inhibitorem UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4/5 oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4. Enkorafenib indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4 w ludzkich pierwotnych hepatocytach. Symulacje jednoczesnego podawania enkorafenibu w dawce 450 mg z czułymi substratami CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 w dniu 1 i w dniu 15 wskazywały we wszystkich przypadkach, że nie ma ryzyka istotnych klinicznie interakcji. W przypadku jednoczesnego podawania leku z substratami CYP3A4 i UGT1A1, które są metabolizowane w jelicie, należy spodziewać się wystąpienia słabych lub umiarkowanie nasilonych interakcji. Mimo, że binimetynib jest substratem UGT1A1, nie ulega on przemianom metabolicznym w jelicie i dzięki temu nie należy spodziewać się żadnych interakcji typu lek-lek z enkorafenibem. Ponadto, w badaniach klinicznych nie zaobserwowano różnicy w ekspozycji podczas jednoczesnego podawania binimetynibu z enkorafenibem.

Wpływ transporterów na enkorafenib

Zaobserwowano, że enkorafenib jest substratem transporterów glikoproteiny P (P-gp). Zahamowanie aktywności P-gp najprawdopodobniej nie spowoduje istotnego klinicznie zwiększenia stężenia enkorafenibu, gdyż enkorafenib wykazuje wysoką przepuszczalność właściwą. Udział kilku rodzin transporterów wychwytu wątrobowego (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 i OATPB1) w procesie dystrybucji badano w warunkach *in vitro* przy użyciu stosownych inhibitorów transporterów. Dane sugerują, że transportery wychwytu wątrobowego nie uczestniczą w procesie dystrybucji enkorafenibu do pierwotnych ludzkich hepatocytów.

Wpływ enkorafenibu na transportery

W warunkach *in vitro* enkorafenib hamował aktywność transportera wychwytu wątrobowego OCT1, ale niewielkie jest prawdopodobieństwo, aby był on skutecznym inhibitorem w warunkach praktyki klinicznej. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono możliwość hamowania przez enkorafenib transporterów wychwytu nerkowego OCT2, OAT1 i OAT3 oraz transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1 i

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

OATP1B3 w stężeniach planowanych w praktyce klinicznej. Dodatkowo enkorafenib może hamować P-gp w jelitach i BCRP w stężeniach występujących w praktyce klinicznej.

Szczególne grupy pacjentówWiek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek jest istotną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji enkorafenibu, która jednak charakteryzuje się wysoką zmiennością. Biorąc pod uwagę niewielki zakres tych zmian i ich wysoką zmienność, przypuszczalnie nie będą one istotne klinicznie i z tego względu nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć nie jest istotną współzmienną wpływającą na klirens lub objętość dystrybucji enkorafenibu. W efekcie nie oczekuje się wystąpienia istotnych zmian w ekspozycji na enkorafenib w zależności od płci.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że masa ciała jest istotną współzmienną wpływającą na klirens i objętość dystrybucji enkorafenibu. Jednak ze względu na niewielki zakres zmian klirensu i wysoką zmienność przewidywanej objętości dystrybucji w modelu, przypuszczalnie masa ciała nie będzie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na enkorafenib.

Rasa

Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające ocenę potencjalnych różnic w zakresie ekspozycji na enkorafenib w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego wykazują o 25% większą całkowitą ekspozycję na enkorafenib u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Przekłada się to na zwiększenie o 55% ekspozycji na enkorafenib w postaci niezwiązanej. Farmakokinetyka enkorafenibu nie była oceniana w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha). Ze względu na to, że enkorafenib jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę, na podstawie modelowania PBPK u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zwiększenie ekspozycji na enkorafenib może być większe w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Enkorafenib jest wydalany przez nerki w minimalnym stopniu. Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę enkorafenibu. W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano żadnej wyraźnej tendencji w zakresie CL/F enkorafenibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (eGFR wynoszący od 60 do 90

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

Wskazanie

ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR wynoszący od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Niewielki spadek CL/F (\leq 5%) przewidziano u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, który przypuszczalnie nie będzie istotny klinicznie. Nie badano farmakokinetyki enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600

Leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsulek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem.

Modyfikacja dawki

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w tabeli poniżej.

Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu (stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem):

Dawkowanie i sposób podawania

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem
Dawka początkowa	450 mg raz na dobę
1. redukcja dawki	300 mg raz na dobę
2. redukcja dawki	200 mg raz na dobę
Kolejna modyfikacja	Istnieją ograniczone dane dotyczące zmniejszenia dawki do 100 mg raz na dobę. Enkorafenib należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg raz na dobę.

Nie zaleca się podawania enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę w monoterapii. W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania dawkowania binimetynibu, gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, leczenie enkorafenibem należy przerwać.

Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane, należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib. Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawek binimety-

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

nibu można znaleźć w ChPL binimetynibu.

Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych opisano poniżej i w tabeli powyżej.

W przypadku nowych pierwotnych złośliwych nowotworów skóry: Nie są wymagane modyfikacje dawki enkorafenibu.

W przypadku nowych pierwotnych złośliwych nowotworów o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS: należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu i binimetynibu.

W przypadku wystąpienia związanych z leczeniem toksyczności podczas stosowania enkorafenibu i binimetynibu, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie obu produktów leczniczych jednocześnie. Wyjątkami, w których konieczna jest jedynie modyfikacja dawki binimetynibu (działania niepożądane związane głównie z binimetynibem) są: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED), zakrzep żyły siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc, zaburzenie czynności serca, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CK) i rabdomioliza, a także żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*, VTE). W przypadku wystąpienia któregoś z tych działań toksycznych należy zapoznać się z ChPL binimetynibu, w którym znajdują się instrukcje dotyczące modyfikacji dawki binimetynibu.

Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu (stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem) w przypadku wybranych działań niepożądanych:

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Enkorafenib
Reakcje skórne	
Stopień 2	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli działanie niepożądane 3. stopnia wystąpiło po raz kolejny.
Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszkowa (ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>)	Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach pomimo włączenia terapii wspomagającej leczenie, należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie należy wznowić leczenie w takiej samej lub mniejszej dawce.

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)		
	syndrome, PPES)	Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo, oraz należy przeprowadzać cotygodniową ocenę stanu pacjenta. • Należy wznowić stosowanie enkorafenibu w takiej samej lub mniejszej dawce, gdy wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.
	Stopień 3	
	Zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka 1. lub 2. stopnia, które nie reaguje na określoną (np. miejscową) terapię okulistyczną lub zapalenia błony naczyniowej oka 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie enkorafenibem i należy powtórzyć badanie okulistyczne po 2 tygodniach. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka 1. stopnia ulegnie poprawie do stopnia 0, należy wznowić leczenie w takiej samej dawce. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 2. lub 3. Ulegnie poprawie do stopnia 0 lub 1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy w ciągu 6 tygodni należy powtórzyć kontrolne badanie okulistyczne i należy całkowicie odstawić enkorafenib.
	Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib oraz należy wykonać kontrolne badania okulistyczne.
	Wydłużenie odstępu QTc	QTcF > 500 ms i zmiana ≤ 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu. Należy wznowić przyjmowanie enkorafenibu w mniejszej dawce, gdy QTcF ≤ 500 ms. Należy zakończyć stosowanie enkorafenibu, jeżeli działanie niepożądane wystąpi więcej niż jeden raz.
		QTcF > 500 ms i wzrost o > 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
	Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby	Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) > 3x – $\leq 5x$ górnej granicy normy (GGN) Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., bądź do poziomu przed leczeniem/początkowego, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
		Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. (AspAT lub AlAT > 5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi) Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

>2x GGN)

fenib.

Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. (AspAT lub AIAT >20 GGN)

Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Nawracające działanie niepożądane stopnia 3. (AspAT lub AIAT > 5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)

Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu

Nawracające działanie niepożądane stopnia 4. (AspAT lub AIAT >20 GGN)

Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

a - wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE) w wersji 4.03

Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu (stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem) w przypadku innych działań niepożądanych:

Nasilenie działania niepożądanego**Enkorafenib**

- Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2.
- Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3

Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Pierwsze wystąpienie dowolnego działania niepożądanego stopnia 4.

Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Nawracające działania niepożądane stopnia 3.

Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu i binimetynibu.

Nawracające działania niepożądane stopnia 4.

Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięte dawki

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

W przypadku pominięcia dawki enkorafenibu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało ponad 12 godzin.

Wymioty

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu enkorafenibu, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę

Szczególne grupy pacjentów**Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona. Należy zachować ostrożność stosując enkorafenib w mniejszej dawce wynoszącej 300 mg raz na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). Brak zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można ustalić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Braftovi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Braftovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości popijając je wodą. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Enkorafenibu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Enkorafenib należy stosować w skojarzeniu z binimetynibem. Więcej informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących leczenia binimetynibem można znaleźć w ChPL binimetynibu.

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem należy potwierdzić u pacjenta obecność mutacji BRAF V600 za

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

pomocą zwalidowanego testu. Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu potwierdzono jedynie u pacjentów z obecnością mutacji BRAFV600E i V600K w guzie. Nie należy stosować enkorafenibu u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego.

Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia inhibitorem BRAF

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów.

Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego enkorafenibem i binimetynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, u których choroba dała przerzuty do mózgu.

Niewydolność lewej komory serca (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD)

Podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano przypadki LVD zdefiniowanej jako dający objawy lub bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej. Zaleca się wykonanie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za pomocą badania echokardiograficznego lub scyntygrafii bramkowanej serca (ang. *multigated acquisition*, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem i binimetynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi LVD, należy zapoznać się z ChPL binimetynibu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z początkową LVEF poniżej 50% lub poniżej przyjętej dolnej granicy normy. Z tego względu u tych pacjentów binimetynib powinien być stosowany ostrożnie, a w przypadku wystąpienia objawowej dysfunkcji lewej komory, LVEF stopnia 3.-4. lub bezwzględnego spadku w odniesieniu do początkowej wartości LVEF o $\geq 10\%$, należy odstawić binimetynib i enkorafenib oraz oceniać LVEF co 2 tygodnie do powrotu do normy.

Krwotok

Podczas stosowania enkorafenibu mogą występować krwotoki, w tym ciężkie zdarzenia krwotoczne. Ryzyko krwotoku może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zdarzenia krwotocznego stopnia ≥ 3 . jest przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia i leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

Enkorafenib może powodować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego. U pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano również przypadki RPED. Stan pacjentów należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego. W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, w tym zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenia tęczówki. Jeśli w trakcie leczenia u

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

pacjenta wystąpi RPED lub RVO, wytyczne dotyczące dalszego postępowania można znaleźć w ChPL binimetynibu.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF obserwowano wydłużenie odstępu QT. Nie przeprowadzono szczegółowego badania QT oceniającego potencjalny wpływ enkorafenibu na wydłużenie odstępu QT. Ogółem wyniki badań sugerują, że enkorafenib w monoterapii może potencjalnie powodować łagodne przyspieszenie częstości akcji serca. Połączone wyniki badań oceniających skojarzone leczenie enkorafenibem i binimetynibem w zalecanych dawkach oraz badania oceniającego stosowanie enkorafenibu w monoterapii sugerują, że enkorafenib może powodować niewielkie wydłużenie odstępu QTc. Dostępne są niewystarczające dane do wykluczenia możliwości wystąpienia klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT zależnego od ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia zaleca się wyrównanie nieprawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy, w tym magnezu i potasu, oraz skontrolowanie stanu pacjenta pod kątem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmie). Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia przy jednoczesnym wyrównaniu nieprawidłowego stężenia elektrolitów i kontroli pod kątem czynników ryzyka.

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe

Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych - skórnych i o lokalizacji innej niż skóra - obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas stosowania enkorafenibu.

Złośliwe nowotwory skóry

U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy. U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, odnotowano również przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem zaleca się wykonanie badań dermatologicznych, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia skojarzonego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku podejrzanych zmian skórnych obejmuje wycięcie zmiany i poddanie wycinka ocenie dermatopatologicznej. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i binimetynibu bez żadnej modyfikacji dawki.

Złośliwe nowotwory o lokalizacji innej niż skóra

Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywacją RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących enkorafenib należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy rozważyć całkowite zakończenie leczenia enkorafenibem u pacjentów, u których rozwinął się złośliwy nowotwór o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS. Należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia przed podaniem enkorafenibu pacjentom, u których w przeszłości lub

Opis ocenianej interwencji - Braftovi (enkorafenib)

obecnie rozpoznano raka związanego z mutacją RAS.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby

Podczas leczenia enkorafenibem obserwowano nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby, w tym zwiększoną aktywność AspAT i AlAT. Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem i binimetynibem i co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych. W przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby należy przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że enkorafenib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona w całym zakresie zmienności międzyosobniczej. Wobec braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania enkorafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby enkorafenib w zmniejszonej dawce należy podawać z zachowaniem ostrożności. Zaleca się uważniejsze monitorowanie działań toksycznych enkorafenibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co obejmuje badanie lekarskie i wykonywanie badań czynnościowych wątroby wraz z oceną EKG oraz inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności nerek

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Podczas stosowania enkorafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano częste przypadki zwiększonego stężenia kreatyniny. Obserwowane przypadki niewydolności nerek, w tym ostrego uszkodzenia nerek i zaburzenia czynności nerek, przebiegały zazwyczaj z wymiotami i odwodnieniem. Innymi przyczyniającymi się czynnikami były cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Stężenie kreatyniny we krwi należy monitorować stosownie do wskazań klinicznych i przy zwiększeniu stężenia kreatyniny należy zmodyfikować dawkę lub przerwać leczenie. W okresie leczenia pacjenci powinni zadbać o dostateczną podaż płynów.

Wpływ innych produktów leczniczych na enkorafenib

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A w trakcie leczenia enkorafenibem. Jeżeli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest konieczne, pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem bezpieczeństwa. Należy zachować ostrożność stosując umiarkowany inhibitor CYP3A jednocześnie z enkorafenibem.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Braftovi nie jest refundowany ze środków publicznych (*MZ 31/10/2018*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego Mektovi (binimetynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Mektovi z dnia 12.10.2018 (*ChPL Mektovi 2018*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Pierre Fabre Médicament, 45, place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/18/1315/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 12.10.2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 12.10.2018
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Kod ATC	L01XE41
Dostępne preparaty	Mektovi 15 mg tabletki powlekane

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek. W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetynib hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.

W skojarzeniu z enkorafenibem

Binimetynib i enkorafenib hamują szlak MAPK, co powoduje silniejsze działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności na leczenie w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach *in vivo*.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę binimetynibu badano u zdrowych ochotników i u pacjentów z guzami litymi oraz z zaawansowanym i nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry. Po wielokrotnym dawkowaniu dwa razy na dobę równocześnie z enkorafenibem, stan stacjonarny binimetynibu osiągnięto w ciągu 15 dni, bez istotnej kumulacji. Średnie (% CV) C_{max} ss wyniosło 654 ng/ml (34,7%) i średnie AUC_{ss} wyniosło 2,35 µg.h/ml (28,0%) w skojarzeniu z enkorafenibem, jak oszacowano na podstawie modelowania PK populacyjnej. Wykazano, że farmakokinetyka binimetynibu jest w przybliżeniu liniowo zależna od dawki.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym binimetynib jest szybko wchłaniany, a mediana T_{max} wynosi 1,5 godziny. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg co najmniej 50% dawki binimetynibu zostało wchłonięte. Podanie pojedynczej dawki binimetynibu wynoszącej 45 mg z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia binimetynibu (C_{max}) o 17%, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego od czasu (AUC) pozostało bez zmian. Badanie interakcji leków przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazało, że w obecności produktu leczniczego zmieniającego pH w żołądku (rabeprazolu) stopień ekspozycji na binimetynib pozostał niezmienny.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* binimetynib wiąże się w 97,2% z białkami osocza ludzkiego. Binimetynib charakteryzuje się większą dystrybucją w osoczu niż we krwi pełnej. U ludzi stosunek stężenia w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,718. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) binimetynibu wyniosła 374 L.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).**Metabolizm**

Zaobserwowano, że po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg głównymi szlakami metabolicznymi binimetynibu u ludzi były glukuronidacja, N-dealkilacja, hydroliza amidów i utrata etanodiolu z bocznego łańcucha. Oszacowano, że maksymalny udział bezpośredniej glukuronidacji w klirensie binimetynibu wynosi 61,2%. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg co najmniej 60% radioaktywności (AUC) w osoczu krwi krążącej było związane z binimetynibem. W warunkach *in vitro* CYP1A2 i CYP2C19 katalizują reakcję powstawania czynnego metabolitu, który stanowi mniej niż 20% klinicznej ekspozycji na binimetynib.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg stwierdzono, że średnio 62,3% radioaktywności było wydalane z kałem, a 31,4% z moczem. 6,5% radioaktywności zostało wydalone z moczem w postaci binimetynibu. Średni (% CV) pozorny klirens (CL/F) binimetynibu wynosił 28,2 l/h (17,5%). Mediana (zakres) końcowego okresu półtrwania (T_{1/2}) binimetynibu wyniosła 8,66 h (od 8,10 do 13,6 h).

Interakcje z produktami leczniczymiWpływ induktorów lub inhibitorów UGT1A1 na binimetynib

Binimetynib jest głównie metabolizowany na drodze zależnej od UGT1A1 glukuronidacji. Jednak w analizie podgrupy w badaniu klinicznym nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy ekspozycją na binimetynib a statusem mutacji UGT1A1. Dodatkowo symulacje mające na celu zbadanie wpływu atazanawiru (inhibitora UGT1A1) w dawce 400 mg na ekspozycję na binimetynib w dawce 45 mg przewidują podobną wartość C_{max} binimetynibu w obecności atazanawiru i bez atazanawiru. Z tego względu zakres interakcji lekowych zależnych od UGT1A1 jest minimalny i przypuszczalnie nieistotny klinicznie; ponieważ jednak nie zostało to ocenione w formalnym badaniu klinicznym, induktory i inhibitory UGT1A1 należy stosować ostrożnie.

Wpływ enzymów CYP na binimetynib

W warunkach *in vitro* CYP1A2 i CYP2C19 katalizują reakcję powstawania czynnego metabolitu, AR00426032 (M3), na drodze N-demetylacji oksydacyjnej.

Wpływ binimetynibu na substraty CYP

Binimetynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP1A2 i CYP2C9.

Wpływ transporterów na binimetynib

Badania w warunkach *in vitro* wykazują, że binimetynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Zaha-mowanie aktywności P-gp lub BCRP najprawdopodobniej nie spowoduje istotnego klinicznie zwiększenia stężenia binimetynibu, gdyż binimetynib wykazuje umiarkowaną do wysokiej przepuszczalność bierną.

Wpływ binimetynibu na transportery

Binimetynib jest słabym inhibitorem OAT3. Nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji typu lekek w wyniku działania binimetynibu na

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

inne transportery. Binimetynib jest metabolizowany przez UGT i CYP1A2 i jest substratem Pgp. Nie badano konkretnych induktorów tych enzymów, a mogą one prowadzić do zmniejszenia skuteczności binimetynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek i masa ciała nie mają istotnego klinicznie wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na binimetynib.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne binimetynibu u mężczyzn były podobne w porównaniu z kobietami.

Rasa

Nie ma wystarczających danych umożliwiających ocenę potencjalnych różnic w ekspozycji na binimetynib w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ binimetynib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na binimetynib może być zwiększona. Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego z zastosowaniem binimetynibu wskazują jedynie na podobną ekspozycję u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby zaobserwowano dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji (AUC) na binimetynib. To zwiększenie było trzykrotne zarówno u pacjentów z umiarkowanymi, jak i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy oceniano ekspozycję na binimetynib w postaci niezwiązanej.

Zespół Gilberta

Nie oceniano stosowania binimetynibu u pacjentów z zespołem Gilberta. Ponieważ głównym szlakiem metabolizmu wątrobowego binimetynibu jest glukuronidacja, decyzję o rozpoczęciu leczenia powinien podjąć lekarz prowadzący pacjenta, biorąc pod uwagę indywidualny stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia czynności nerek

Binimetynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego pokazały, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \leq 29$ ml/min/1,73 m²) nastąpiło zwiększenie ekspozycji (AUC_{inf}) o 29%, zwiększenie wartości C_{max} o 21% i zmniejszenie CL/F o 22% w porównaniu ze zdrowymi, odpowiednio dobranymi ochotnikami. Te różnice mieściły się w zakresie zmienności obserwowanej dla tych parametrów w obu kohortach tego badania (25%-49%) i zmienności odnotowanej we wcześniejszych badaniach klinicznych pacjentów; z tego względu uważa się, że różnice te nie będą istotne klinicznie. Dotychczas nie oceniano w badaniach klinicznych wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę binimetynibu stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

Wskazanie

Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Leczenie binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka binimetynibu wynosi 45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 90 mg.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu. U pacjentów otrzymujących 45 mg binimetynibu dwa razy na dobę zalecana zmniejszona dawka binimetynibu wynosi 30 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się zmniejszania dawki mniejszej niż 30 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje dawki 30 mg doustnie dwa razy na dobę, należy przerwać leczenie. Jeżeli działanie niepożądane, które było powodem zmniejszenia dawki, jest skutecznie leczone, można rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 45 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się ponownego zwiększenia dawki do 45 mg dwa razy na dobę, jeśli zmniejszenie dawki było spowodowane niewydolnością lewej komory lub wystąpieniem dowolnego działania toksycznego stopnia 4. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek w przypadku wystąpienia działań niepożądanych opisano poniżej.

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku wystąpienia związanych z leczeniem działań toksycznych podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie obu produktów leczniczych jednocześnie. Wyjątkami, w których konieczne jest zmniejszenie tylko dawki enkorafenibu (działania niepożądane związane głównie ze stosowaniem enkorafenibu), są: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, a także wydłużenie odstępu QTc. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań toksycznych, patrz ChPL enkorafenibu, w której znajdują się instrukcje dotyczące modyfikacji dawki enkorafenibu. W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania stosowania binimetynibu, gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, należy odstawić enkorafenib. Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane (ChPL enkorafenibu), należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib. Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawek enkorafenibu, patrz ChPL enkorafenibu.

Nasilenie działania niepożądanego^a**Binimetynib**

Reakcje skórne Stopień 2

Należy kontynuować leczenie binimetynibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy przerwać stosowanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

		takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 2. wystąpiło po raz kolejny.
	Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 3. wystąpiło po raz kolejny.
	Stopień 4	Należy całkowicie odstawić leczenie binimetynibem.
	Objawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachments</i> , RPED) (stopnia 2. lub 3.)	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu na okres do 2 tygodni i należy powtórzyć badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku. Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 0 lub 1., należy wznowić stosowanie binimetynibu w takiej samej dawce. Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 2., należy wznowić stosowanie binimetynibu w mniejszej dawce. W przypadku braku poprawy do stopnia 2. należy całkowicie odstawić binimetynib.
	Objawowe RPED (stopień 4) związane z pogorszeniem ostrości wzroku (stopień 4)	Należy całkowicie odstawić binimetynib
	Zakrzep żyły siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i> , RVO)	Należy całkowicie odstawić binimetynib
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) stopnia 2. lub niedające objawów, bezwzględne zmniejszenie LVEF o ponad 10% w stosunku do wartości początkowej lub poniżej dolnej granicy normy (DGN)	Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie. W przypadku braku objawów: Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. Należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce, jeśli w okresie 4 tygodni wystąpią wszystkie poniższe stany: o LVEF na poziomie lub powyżej DGN o bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wynosi 10% lub mniej. Jeżeli wartość LVEF nie wróci do normy w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib
Działania niepożądane dotyczące serca	Zmniejszenie LVEF stopnia 3. lub 4. bądź objawowa niewy-	Należy całkowicie odstawić binimetynib. Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

	dolność lewej komory.	
Rabdomioliza, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CK)	Stopień 3. (CK > 5-10 x górna granica normy (GGN)), brak objawów	Należy kontynuować podawanie tej samej dawki binimetynibu i należy odpowiednio nawadniać pacjenta.
	Stopień 4. (CK > 10 x GGN), brak objawów	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1. Należy odpowiednio nawadniać pacjenta.
	Stopień 3. lub 4. (CK > 5 x GGN) z objawami ze strony mięśni lub niewydolnością nerek	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1. W przypadku ustąpienia powikłania w ciągu 4 tygodni należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce lub Należy całkowicie odstawić binimetynib.
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)	Niepowikłana zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna (PE) stopnia ≤ 3.	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu. W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub w przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
	Zatorowość płucna stopnia 4.	Należy całkowicie odstawić binimetynib.
Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby	Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) > 3 x – ≤ 5 x przekraczająca górną granicę normy (GGN).	Należy kontynuować leczenie taką samą dawką binimetynibu. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach należy przerwać stosowanie binimetynibu dopóki nasilenie nie zmniejszy się do stopnia 0. lub 1. bądź do wartości początkowych, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
	Wystąpienie po raz pierwszy powikłania 3. stopnia (AspAT lub AlAT > 5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi > 2 x GGN)	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub w przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
	Wystąpienie po raz pierwszy powikłania stopnia 4. (AspAT lub AlAT > 20 x GGN)	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub w przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. Lub należy całkowicie odstawić binimetynib.
	Nawrót powikłania stopnia 3.	Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

(AspAT lub ALAT >5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2 x GGN)

Nawrót powikłania stopnia 4. (AspAT lub ALAT >20 x GGN) Należy całkowicie odstawić binimetynib.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), zapalenie płuc Stopień 2. Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub jeżeli zdarzenie nie ustąpi w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib.

Stopień 3. lub stopień 4. Należy całkowicie odstawić binimetynib.

a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE) w wersji 4.03

Zalecane modyfikacje dawki binimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku innych działań niepożądanych:

Nasilenie działania niepożądanego	Binimetynib
<ul style="list-style-type: none"> Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2. Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3 	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
Pierwsze wystąpienie dowolnego działania niepożądanego stopnia 4.	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynibem. Lub należy całkowicie odstawić binimetynib.
Nawracające działania niepożądane stopnia 3.	Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu.
Nawracające działania niepożądane stopnia 4.	Należy całkowicie odstawić binimetynib.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki binimetynibu nie należy przyjmować pominiętej dawki, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do przyjęcia

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

następnej zaplanowanej dawki.

Wymioty

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu binimetynibu, pacjent nie powinien przyjmować ponownej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę.

Specjalne grupy pacjentówPacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha). Ponieważ enkorafenib nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), podawanie binimetynibu nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz ChPL enkorafenibu).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności binimetynibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Mektovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Binimetynib należy stosować w skojarzeniu z enkorafenibem. Więcej informacji na temat ostrzeżeńi środków ostrożności dotyczących leczenia enkorafenibem, patrz ChPL enkorafenibu.

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem należy potwierdzić u pacjenta obecność mutacji BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem potwierdzono jedynie u pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E i V600K w guzie. Nie należy stosować binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego.

Stosowanie binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia inhibitorem BRAF

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność takiego leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów.

Stosowanie binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego binimetynibem i enkorafenibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, u których choroba dała przerzuty do mózgu.

Niewydolność lewej komory serca

Podczas podawania binimetynibu może wystąpić niewydolność lewej komory serca zdefiniowana jako dające objawy lub bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej. Zaleca się wykonanie oceny LVEF za pomocą badania echokardiograficznego lub scyntygrafii bramkowanej serca (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Zmniejszenie LVEF można leczyć poprzez przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub ostateczne zakończenie leczenia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej 50% lub poniżej przyjętej dolnej granicy normy. Z tego względu u tych pacjentów binimetynib należy stosować ostrożnie, a w przypadku wystąpienia objawowej niewydolności lewej komory, LVEF stopnia 3.-4. lub bezwzględnego zmniejszenia początkowej wartości LVEF o $\geq 10\%$ należy odstawić binimetynib i oceniać LVEF co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy.

Krwotok

Podczas podawania binimetynibu mogą występować krwotoki, w tym poważne zdarzenia krwotoczne. Ryzyko krwotoku może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zdarzenia krwotocznego stopnia ≥ 3 . jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia lub leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

Podczas podawania binimetynibu może występować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).

siatkówki (RPED) i zakrzep żyły siatkówki (RVO). U pacjentów leczonych binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem zgłaszano przypadki zapalenia błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie tęczówki. Nie zaleca się stosowania binimetynibu u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku RVO. Nie określono bezpieczeństwa stosowania binimetynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do powstawania zakrzepów żyły siatkówki, w tym z niekontrolowaną jaskrą, nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, niewyrównaną cukrzycą bądź z zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwością w wywiadzie. Z tego względu u pacjentów tych należy zachować ostrożność podczas stosowania binimetynibu. Stan pacjenta należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego. Objawowe RPED można leczyć poprzez przerwanie stosowania produktu leczniczego, zmniejszenie dawki lub ostateczne zakończenie leczenia. W przypadku wystąpienia RVO należy całkowicie odstawić binimetynib. Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zapalenie błony naczyniowej oka, wytyczne dotyczące dalszego postępowania można znaleźć w ChPL enkorafenibu.

Zwiększone stężenie CK i rabdomioliza

U pacjentów leczonych binimetynibem obserwowano niedające objawów zwiększenie stężenia CK, a także zgłaszano niezbyt częste przypadki rabdomiolizy. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, w przebiegu których występuje zwiększone stężenie CK i rabdomioliza. Stężenia CK i kreatyniny należy oznaczać co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia i stosownie do wskazań klinicznych. W okresie leczenia pacjenci powinni zadbać o dostateczną podaż płynów. W zależności od nasilenia objawów i stopnia zwiększenia stężenia CK lub kreatyniny, może być konieczne zmniejszenie dawki, przerwanie stosowania produktu lub ostateczne zakończenie leczenia binimetynibem.

Nadciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania binimetynibu może wystąpić nadciśnienie tętnicze lub może nasilić się istniejące nadciśnienie tętnicze. Ciśnienie tętnicze należy zmierzyć na początku leczenia i monitorować podczas leczenia, odpowiednio wyrównując nadciśnienie za pomocą standardowej terapii. W przypadku ciężkiego nadciśnienia zaleca się tymczasowe przerwanie podawania binimetynibu do czasu uzyskania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas podawania binimetynibu może wystąpić żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE). Należy zachować ostrożność stosując binimetynib u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju VTE lub u których w wywiadzie stwierdzono VTE. Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi VTE lub zatorowość płucna, właściwe postępowanie przewiduje zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia.

Zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku stosowania binimetynibu może wystąpić zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc. Leczenie binimetynibem należy przerwać u pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, w tym u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc takimi jak kaszel, duszność, hipoksja, zaciemnienia linijne w obrazie radiologicznym lub nacieki płucne. Należy całkowicie odstawić binimetynib u pacjentów, u których rozpoznano związane z leczeniem zapalenie płuc lub śródmiąższowej choroby płuc.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).**Nowe pierwotne nowotwory złośliwe**

Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych – skórnych i nieskórnych – obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas podawania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem.

Złośliwe nowotwory skóry

U pacjentów leczonych binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem obserwowano rozwój nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC), w tym rógowiak kolczystokomórkowy. Przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem należy wykonać badania dermatologiczne, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia skojarzonego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku podejrzanych zmian skórnych obejmuje wycięcie zmiany i poddanie wycinka ocenie dermatopatologicznej. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Należy kontynuować stosowanie binimetynibu i enkorafenibu bez żadnej modyfikacji dawki.

Złośliwe nowotwory o lokalizacji innej niż skóra

Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywacją RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy rozważyć ostateczne zakończenie leczenia binimetynibem i enkorafenibem u pacjentów, u których rozwinął się złośliwy nowotwór o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS. Należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia przed podaniem binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem pacjentom, u których w przeszłości lub obecnie rozpoznano raka związanego z mutacją RAS.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby

Podczas leczenia binimetynibem mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, w tym zwiększona aktywność AspAT i AlAT. Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem i enkorafenibem i powtarzać co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych. Właściwym postępowaniem w przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm wątrobowy, głównie poprzez glukuronidację, jest główną drogą eliminacji binimetynibu. Ponieważ enkorafenib nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B według skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha), nie zaleca się podawania binimetynibu u tych pacjentów.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Mektovi zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Opis ocenianej interwencji - Mektovi (binimetynib).**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Leczenie binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

5.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Mektovi nie jest refundowany ze środków publicznych (MZ 31/10/2018).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkty lecznicze Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) nie podlegały ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w leczeniu chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją genu *BRAF* V600 przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktów leczniczych Braftovi + Mektovi odnaleziono na stronach: NICE, PBAC, AWMSG, SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 21 listopada 2018 r.

Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatów Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)			Rekomendacja w przygotowaniu, spodziewana data publikacji 25 kwietnia 2019 r. Wskazanie: leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600, w ramach wskazania rejestracyjnego
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)			Rekomendacja w przygotowaniu. Wskazanie: leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)			Wydanie rekomendacji wstrzymane w oczekiwaniu na ocenę NICE.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)			Rekomendacja w przygotowaniu. Wskazanie: leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją <i>BRAF</i> V600.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)			bd.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)			bd.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)			bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)			bd.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)			bd.

Na stronach brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* odnaleziono informacje o rozpoczęciu oceny efektywności klinicznej i kosztowej terapii enkorafenibem i binimetynibem w ramach wskazania rejestracyjnego: leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Zakończenie oceny planowane jest na 25 kwietnia 2019 r. (*NICE 2018a*).

W uwagi na trwającą ocenę NICE na wstrzymana została procedura oceny przez *All Wales Medicines Strategy Group* (*AWMSG 2018*).

Trwają również przygotowania do wydania rekomendacji *Scottish Medicines Consortium* co do zasadności finansowania produktów leczniczych Braftovi + Mektovi w populacji chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF V600* (SMC 2018).

Podobnie australijski *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* przygotowuje ocenę zasadności finansowania skojarzenia enkorafenibu i binimetynibu w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka z mutacją *BRAF V600* (PBAC 2018).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli **procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej**, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z obecnością mutacji genu *BRAF* należy rozpocząć leczenie ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami. Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest finansowane ze środków publicznych leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib. Kryteria włączenia chorych do tych programów lekowych są zbliżone do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego z zastosowaniem enkorafenibu i binimetynibu.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują również na możliwość zastosowania immunoterapii przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-CTLA4 lub ich skojarzeń w populacji docelowej dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi. Obecnie obowiązujące w Polsce programy lekowe pozwalają na zastosowanie:

- monoterapii ipilimumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV po nieskuteczności jednego leczenia systemowego czerniaka lub z brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację,
- monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem u chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, którzy nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub u których odnotowano nieskuteczność wcześniejszego jednego leczenia systemowego czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację.

Na podstawie kryteriów włączenia do opisanych powyżej programów lekowych leczenie z zastosowaniem immunoterapeutyków w populacji chorych na czerniaka może być rozpoczynane w I linii leczenia,

czyli w momencie, w którym może być zastosowane także leczenie skojarzone substancjami czynnymi enkorafenib + binimetynib lub w II linii leczenia systemowego. Wytyczne kliniczne stwierdzają, że obecnie brak jest badań klinicznych pozwalających na wydanie jednoznacznej rekomendacji dotyczącej optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia skojarzonego molekularnie, jednocześnie podkreślając, że chorzy z mutacjami genu *BRAF* w pierwszej kolejności powinni otrzymać leczenie ukierunkowane molekularnie (*NCCN 1.2019, SIGN 2017, ESMO 2015, ESMO 2016, Garbe 2016*). Zgodnie ze schematem leczenia zaprezentowanym w wytycznych krajowych, *Rutkowski 2017*, możliwe są dwie alternatywne ścieżki leczenia chorych na czerniaka w stadium zaawansowania IV lub nieoperacyjnym III:

1. zastosowanie skojarzenia inhibitorów *BRAF* i inhibitorów *MEK* a w dalszej linii leczenia immunoterapii,
2. zastosowanie immunoterapii a w dalszej linii leczenia skojarzenia inhibitorów *BRAF* i inhibitorów *MEK* (*Rutkowski 2017*).

W opinii analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnoszącej się do immunoterapeutyków jako komparatorów dla inhibitorów *BRAF/MEK* „ze względu na mechanizm działania tych leków [...] oraz wytyczne praktyki klinicznej można przypuszczać, że będą stanowiły opcję terapeutyczną przed wszystkim dla chorych bez obecności mutacji *BRAF*” (*AOTMiT 181/2016*).

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że przy wieloletniej dostępności terapii skojarzonej anty-BRAF w polskich warunkach, udział pacjentów stosujących leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapię jest ustalony i nie jest zależny od liczby rodzajów leczenia anty-BRAF możliwych do zastosowania, zatem objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi + Mektovi nie zmieni proporcji chorych otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię, a tym samym zasadne jest przyjęcie jako komparatorów dla leczenia skojarzonego enkorafenib + binimetynib wyłącznie leczenia skojarzonego inhibitorami *BRAF* + inhibitorami *MEK* tj. terapii wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib. Ponadto należy zwrócić uwagę, że zastosowanie immunoterapii nie wyklucza możliwości zastosowania inhibitorów *BRAF* w kolejnych liniach.

Analizując wskazania rejestracyjne dla innych inhibitorów *BRAF* widocznym jest, że populacje docelowe dla leków z tej grupy są tożsame z populacją docelową dla skojarzenia Braftovi + Mektovi. Wszystkie z leków dopuszczone są do stosowania u pacjentów z mutacją *BRAF* V600 chorych na czerniaka (w przypadku niektórych produktów leczniczych sprecyzowano iż wyłącznie na czerniaka skóry). Zgodnie z kryteriami włączenia do programów lekowych terapię skojarzone inhibitorami *BRAF* i inhibitorami *MEK*

refundowane są w populacji pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka (dabrafenib + trametynib)/czerniaka skóry (kobimetynib + wemurafenib) i mutacją *BRAF* V600 potwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu. Dodatkowo umacnia to powyższe wnioskowanie o słuszności wyboru komparatorów.

Tabela 17. Porównanie wskazań rejestracyjnych i wskazań objętych programem lekowym dla inhibitorów *BRAF* i inhibitorów MEK.

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie z programu lekowego
Braftovi (ChPL Braftovi 2018)	binimetynib	„Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji <i>BRAF</i> V600.”	1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka;
Mektovi (ChPL Mektovi 2018)	enkorafenib	„Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry z obecnością mutacji <i>BRAF</i> V600.”	2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF</i> V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;
Cotellic (ChPL Cotellic 2018)	kobimetynib	„Cotellic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> .”	1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;
Zelboraf (ChPL Zelboraf 2018)	wemurafenib	„Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację <i>BRAF</i> V600.”	2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF</i> V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;
Tafinlar (ChPL Tafinlar 2018)	dabrafenib	„Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600.”	1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka;
Mekinist (ChPL Mekinist 2018)	trametynib	„Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu <i>BRAF</i> V600.”	2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF</i> V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;

W przypadku braku dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie interwencji docelowej z powyższymi komparatorami planowane jest rozszerzenie poszukiwań o badania kliniczne z randomizacją prowadzone w populacji docelowej dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi oceniające stosowanie skojarzeń inhibitorów *BRAF* + inhibitorów MEK w innych schematach lub stosowanie w monoterapii inhibitorów *BRAF*, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Na podstawie dokumentów zamieszczonych na stronach AOTMiT wiadomym jest ponadto, że próby uwzględnione w przeglądach wnioskodawców dla ocenianych terapii wyróżniały wśród ramion leczenia właśnie monoterapię inhibitorami *BRAF* (AOTMiT 181/2016). Należy przy tym pamiętać, że stosowanie monoterapii lekami ukierunkowanymi molekularnie (inhibitorów *BRAF*) stanowiło przez dłuższy

okres czasu standard postępowania, jednak z uwagi na konieczność poszukiwania nowych opcji terapeutycznych do schematu leczenia chorych na czerniaka wprowadzono skojarzenie inhibitorów BRAF oraz inhibitorów MEK. Dzięki zastosowaniu tego skojarzenia nie tylko zwiększono efektywność leczenia (było to możliwe m.in. poprzez zwiększenie maksymalnej dawki tolerowanej leku), ale jednocześnie przyczyniono się do poprawy profilu bezpieczeństwa.

Do grona komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie będą zaliczane inhibitory MEK stosowane w monoterapii – terapia te oceniane były jedynie w badaniach klinicznych w ramach skojarzeń lekowych, nie umożliwiały poszerzenia sieci porównania pośredniego, a zakres ich wskazań rejestracyjnych zwykle nie dopuszcza ich stosowania w monoterapii (kobimetynib). Ponadto leki te w ramach monoterapii nie są finansowane ze środków publicznych dla pacjentów polskich.

Tabela 18. Dobór komparatorów dla produktów leczniczych Braftovi + Mektovi.

Komparator	Uzasadnienie	Wybór
inhibitor BRAF + inhibitor MEK (wemurafenib + kobimetynib; dabrafenib + trametynib)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia refundowana w populacji docelowej chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF</i> • postępowanie zalecanie wytycznymi klinicznymi jako terapia z wyboru dla chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF</i> 	komparator główny
inhibitor BRAF w monoterapii (dabrafenib, wemurafenib)	<ul style="list-style-type: none"> • postępowanie zalecanie wytycznymi klinicznymi u chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF</i> • komparator umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego 	komparator dodatkowy
inhibitor MEK w monoterapii (kobimetynib, trametynib)	<ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości uwzględnienia komparatora w porównaniu pośrednim • stosowanie komparatora w monoterapii niedopuszczalne w ramach wskazania rejestracyjnego (kobimetynib) • stosowanie komparatora w monoterapii niefinansowane ze środków publicznych 	komparator nieuwzględniony w analizie
immunoterapia przeciwciałami anty PD-1 lub anty-CTLA-4 lub ich skojarzenie	<ul style="list-style-type: none"> • terapia refundowana w populacji chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego • w opinii Analityków AOTMiT terapia stosowana głównie u chorych bez mutacji genu <i>BRAF</i>, niestanowiąca komparatora dla leczenia ukierunkowanego molekularnie 	komparator nieuwzględniony w analizie

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Europejska Agencja Leków (EMA) zaleca uwzględnienie, w ramach oceny leków przeciwnowotworowych, punktów końcowych, które zapewnią rzetelną ocenę parametrów wskazujących na korzyść pacjenta/ określonej populacji ze stosowania danego leku. Eksperti EMA zalecają uwzględnienie wśród punktów końcowych czas do progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*). W celu oceny stabilizacji choroby, wskaźniki monitoruje się np. co 3 lub 6 miesięcy. W szczególności w leczeniu paliatywnym należy zwrócić uwagę na ocenę jakości życia oraz wyniki oceniane przez pacjenta (PRO, z ang. *patient reported outcomes*) (EMA 2017). Analogicznie agencja FDA, w ocenie leków stosowanych w chorobach onkologicznych, sugeruje analizowanie punktów końcowych oceniających poprawę przeżycia chorych. Eksperti FDA określają parametr OS jako uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Wykazują również korzyści ze stosowania PFS jako istotnego punktu końcowego ze względu na możliwość przeprowadzenia krótszej obserwacji pacjentów w porównaniu z parametrem OS. Ważnym elementem oceny skuteczności leków przeciwnowotworowych jest ocena oceny odpowiedzi na leczenie, który również może zostać określony wcześniej niż przeżycie całkowite, a dodatkowo charakteryzuje działanie leku (FDA 2007).

Czerniak jest nowotworem o agresywnym przebiegu, a w raporcie rozważany jest w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym, w związku z czym w ocenie skuteczności klinicznej należy uwzględnić parametry związane z przeżyciem chorych – całkowitym oraz bez progresji choroby, a także punkty końcowe będące miarami odpowiedzi na zastosowane leczenie tj. całkowity odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz jej składowe – odpowiedź kliniczną (CR, z ang. *clinical response*), odpowiedź częściową (PR, z ang. *partial response*), a także kontrolę choroby (DC, z ang. *disease control*), obejmującą CR lub PR lub stabilizację choroby (SD, z ang. *stable disease*); czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *time to overall response*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). W ocenie można uwzględnić także zużycie zasobów medycznych oraz rzeczywiste zużycie leków.

Istotna jest także ocena jakości życia pacjentów z czerniakiem. Najczęściej w ocenie jakości życia pacjentów chorych na czerniaka stosuje się kwestionariusze *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* (FACT-M) oraz czas do pogorszenia jakości życia.

Planowana jest również ocena profilu bezpieczeństwa leku: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych a także ocena dermatologiczna i okulistyczna, uwzględniająca działania niepożądane specjalnego zainteresowania.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Celem analizy będzie ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją genu *BRAF* V600. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualnowytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 19. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na czerniaka nieresekcyjnego lub przerzutowego z mutacją genu <i>BRAF</i> V600 	<ul style="list-style-type: none"> populacja niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> enkorafenib + binimetynib [EncoBini] stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja inna niż wymieniona lub stosowana niezgodnie z ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor BRAF + inhibitor MEK (wemurafenib + kobimetynib [VM + COB]; dabrafenib + trametinib [DB + TM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL inhibitor BRAF w monoterapii (dabrafenib [DB], wemurafenib [VM]) stosowane w dawkowaniu opisanym w ChPL – komparatory dodatkowe 	<ul style="list-style-type: none"> komparator inny niż wymienione lub komparator stosowany niezgodnie z ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) najlepsza odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete-</i> 	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe niezgodne z założeniami

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>response</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) o stabilizacja choroby (SD, z ang. <i>stable disease</i>) <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – CR + PR • kontrola choroby (DC, z ang. <i>disease control</i>) – CR + PR + SD • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. <i>time to overall response</i>) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) • zużycie zasobów (hospitalizacje) • zużycie leków • ocena jakości życia pacjentów z czerniakiem (kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-M, EQ-5D oraz czas do pogorszenia jakości życia) • ocena bezpieczeństwa: częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby zgonów, zmian parametrów laboratoryjnych, ocena oznak życiowych, a także ocena dermatologiczna i okulistyczna 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • EncoBini: badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną) opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki o w przypadku komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim: badania RCT, porównujące dany komparator z inną interwencją, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków
	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne opisujące ocenianą interwencję 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania) lub nie przedstawiające wyników dla ocenianej interwencji

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (enkorafenib + binimetynib) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę kosztów-żyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych Braftovi + Mektovi w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktów leczniczych Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Braftovi + Mektovi (enkorafenib + binimetynib) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktów leczniczych Braftovi + Mektovi w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – Cotellic (kobimetynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cotellic z dnia 31.08.2018 (*ChPL Cotellic 2018*).

Tabela 20. Opis komparatora – Cotellic (kobimetynib).

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/15/1048/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2015 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 31 sierpnia 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC L01XE38
	Dostępne preparaty Cotellic 20 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakoki-	Właściwości farmakodynamiczne

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

netyczne

Mechanizm działania

Kobimetynib jest odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, podawanym doustnie inhibitorem, który hamuje szlak kinazy MAP (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) poprzez działanie skierowane na kinazy MEK1 i MEK2 (ang. *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, MEK), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ang. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Tym samym, kobimetynib hamuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak MAPK poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2.

W modelach przedklinicznych wykazano, że kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem w wyniku jednoczesnego działania skierowanego przeciwko zmutowanym białkom BRAFV600 i białkom MEK w komórkach czerniaka, hamuje reaktywację szlaku MAPK poprzez MEK1/2. Powoduje to silniejsze hamowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i mniejsze namnażanie komórek guza.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Kobimetynib podawany doustnie w dawce 60 mg pacjentom z rakiem wykazywał umiarkowane tempo wchłaniania, z medianą czasu Tmax wynoszącą 2,4 godziny. Średnie wartości Cmax i AUC0-24 w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 273 ng/ml i 4340 ng.h/ml. Średni współczynnik kumulacji w stanie stacjonarnym wynosił około 2,4.

Farmakokinetyka kobimetynibu ma charakter liniowy w zakresie dawkowania ~3,5 mg do 100 mg.

Biodostępność bezwzględna kobimetynibu u zdrowych osób wynosiła 45,9% (90% CI: 39,7%, 53,1%). Badanie równowagi masy u ludzi, przeprowadzone u zdrowych osób, wykazało, że kobimetynib był w znacznym stopniu metabolizowany i wydalany z kałem. Wchłonięta część produktu stanowiła ~88%, co wskazuje na duże wchłanianie i efekt pierwszego przejścia.

Właściwości farmakokinetyczne kobimetynibu u zdrowych osób nie ulegały zmianie w zależności od tego, czy produkt przyjmowany był po posiłku (wysokotłuszczowym), czy na czczo. W związku z tym, że pożywienie nie zmienia farmakokinetyki kobimetynibu, może być on przyjmowany z posiłkiem lub między posiłkami.

Dystrybucja

Kobimetynib wiąże się z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro* w 94,8%. Nie zaobserwowano preferencyjnego wiązania z ludzkimi czerwonymi krwinkami (stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,93).

Objętość dystrybucji u zdrowych osób przyjmujących produkt doustnie w dawce 2 mg wynosiła 1050 l. Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych ustalono, że pozorna objętość dystrybucji u pacjentów z rakiem wynosiła 806 l.

Kobimetynib jest substratem P-gp *in vitro*. Brak danych dotyczących transportu przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Utlennianie przy udziale CYP3A i glukuronidacja przy udziale UGT2B7 wydają się być głównymi szlakami metabolicznymi kobimetynibu. Kobimetynib jest głównym związkiem występującym w osoczu. W osoczu nie obserwowano metabolitów powstałych w procesie utleniania stanowiących więcej niż 10% całkowitej radioaktywności we krwi krążącej, ani metabolitów właściwych dla organizmu ludzkiego. Ilość produktu leczniczego w postaci niezmienionej wydalonego z kałem i moczem to odpowiednio 6,6% i 1,6% podanej dawki, co wskazuje na to, że kobimetynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, a wydalanie przez nerki odbywa się w stopniu minimalnym. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kobi-

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

metynib nie jest inhibitorem OAT1, OAT3 lub OCT2.

Eliminacja

Kobimetynib i jego metabolity scharakteryzowano w badaniu równowagi masy u zdrowych osób. W okresie 17 dni odzyskano średnio 94% dawki. Kobimetynib był w znacznym stopniu metabolizowany i wydalany z kałem.

Po dożylnym podaniu 2 mg kobimetynibu, średni klirens (CL) w osoczu wynosił 10,7 l/h. Średni pozorny klirens u pacjentów z rakiem po podaniu doustnym dawki 60 mg wynosił 13,8 l/h.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po doustnym podaniu kobimetynibu wynosił 43,6 godziny (zakres: 23,1 do 69,6 godzin). Tym samym, całkowita eliminacja kobimetynibu z krążenia ogólnego po zakończeniu leczenia może zająć do 2 tygodni.

Szczególne populacje

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć, rasa, pochodzenie etniczne, wartość wyjściowa stopnia sprawności w skali ECOG oraz łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę kobimetynibu. Wyjściowy wiek i wyjściowa masa ciała zostały określone jako statystycznie istotne zmienne mające wpływ odpowiednio na klirens kobimetynibu i objętość dystrybucji. Analiza wrażliwości wskazuje jednak, że żadna z tych zmiennych nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lek w stanie stacjonarnym.

Płeć

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych obejmującej 210 kobiet i 277 mężczyzn stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych, obejmującej 133 pacjentów w wieku od 65 lat stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie danych przedklinicznych badania równowagi masy u ludzi stwierdzono, że kobimetynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, a przez nerki jest wydalany w stopniu minimalnym. Nie przeprowadzono dotychczas formalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Analiza populacyjna parametrów farmakokinetycznych przeprowadzona z wykorzystaniem danych od 151 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek [(klirens kreatyniny (CRCL) 60 do mniej niż 90 ml/min)], 48 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CRCL 30 do mniej niż 60 ml/min) i 286 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CRCL równe 90 ml/min lub większe) wykazała, że CRCL nie ma znaczącego wpływu na ekspozycję na kobimetynib.

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na kobimetynib. Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania produktu Cotellic u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)	
Wskazanie	<p>Parametry farmakokinetyczne kobimetynibu oceniono u 6 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A), u 6 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B), u 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) oraz u 10 zdrowych ochotników. Ekspozycja ogólnoustrojowa na całą dawkę kobimetynibu po podaniu pojedynczej dawki była podobna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono mniejszą ekspozycję na całą dawkę kobimetynibu (stosunek geometrycznej średniej AUC_{0-∞} wyniósł 0,69, w porównaniu do zdrowych osób), różnicy tej nie uznano za klinicznie istotną.</p> <p>Ekspozycja na niezwiązany kobimetynib była podobna u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, podczas gdy u osób z ciężką niewydolnością wątroby ekspozycji była około 2-krotnie większa.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką kobimetynibu u dzieci i młodzieży.</p> <p>Cotellic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF.</p> <p>Leczenie produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach czerniaka.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu Cotellic to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę.</p> <p>Cotellic jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (Dni 1 do 21 - okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (Dni 22 do 28 - przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia produktem Cotellic powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu. Informacje na temat dawkowania wemurafenibu znajdują się w jego ChPL.</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Leczenie produktem Cotellic powinno być prowadzone do czasu, w którym pacjent przestanie odnosić korzyść z leczenia lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz tabela poniżej).</p> <p>Pominięte dawki</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 12 godzin przed przyjęciem kolejnej dawki, aby zachować schemat podawania produktu raz na dobę.</p> <p>Wymioty</p> <p>W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu produktu Cotellic, pacjent nie powinien przyjmować tego dnia dodatkowej dawki; następnego dnia, należy kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami.</p>

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

Dostosowanie dawkowania – zalecenia ogólne

Decyzja o zmniejszeniu dawki jednego lub obydwu leków powinna być podjęta na podstawie oceny bezpieczeństwa lub tolerancji u indywidualnego pacjenta, przeprowadzonej przez lekarza przepisującego lek. Modyfikacja dawki produktu Cotellic jest niezależna od modyfikacji dawki wemurafenibu. Dawki pominiętej z powodu objawów toksyczności nie należy uzupełniać. Zmniejszonej dawki nie należy w późniejszym czasie zwiększać. Poniżej w tabeli przedstawiono ogólne wskazania dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Cotellic.

Zalecane zmiany dawki produktu Cotellic:

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana dawka produktu Cotellic
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Brak redukcji dawki. Kontynuacja stosowania produktu Cotellic w dawce 60 mg raz na dobę (3 tabletki)
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3/4	
Pierwsze wystąpienie	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1, wznowić leczenie w dawce 40 mg raz na dobę (2 tabletki)
Drugie wystąpienie	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1, wznowić leczenie w dawce 20 mg raz na dobę (1 tabletki)
Trzecie wystąpienie	Rozważyć zaprzestanie stosowania produktu

*Stopnie nasilenia klinicznych zdarzeń niepożądanych według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.0 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE)

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku krwotoku

Zdarzenia stopnia 4 lub krwotok mózgowy: Leczenie produktem Cotellic należy przerwać. Leczenie produktem Cotellic należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia krwotoku przypisywanego stosowaniu produktu Cotellic.

Zdarzenia stopnia 3: Leczenie produktem Cotellic należy przerwać podczas oceny, aby uniknąć wszelkiego potencjalnego wkładu w zdarzenie. Brak danych dotyczących skuteczności działania polegającego na modyfikacji dawkowania produktu Cotellic w przypadku wystąpienia krwotoku. Rozważając wznowienie leczenia produktem Cotellic należy ocenić sytuację kliniczną. Po przerwaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu, jeśli istnieją ku temu wskazania kliniczne.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku zaburzenia czynności lewej komory

Należy rozważyć zakończenie terapii produktem Cotellic, jeśli objawy ze strony serca w ocenie lekarza mają związek z przyjmowaniem produktu Cotellic i nie ustępują po czasowej przerwie w leczeniu.

Zalecane zmiany dawkowania produktu Cotellic u pacjentów z objawami zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), w porównaniu ze stanem wyjściowym:

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)				
Pacjent	Wartość LVEF	Zalecana modyfikacja dawki produktu Cotellic	Wartość LVEF po przerwie w leczeniu	Zalecana dawka dobową produktu Cotellic
Bez objawów	≥ 50% (lub 40-49% i bezwzględny spadek o < 10% w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Dawkowanie bez zmian	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	< 40% (lub 40-49% i bezwzględny spadek o ≥ 10% w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Przerwać leczenie na 2 tygodnie	Bezwzględny spadek o < 10% w porównaniu ze Stanem wyjściowym	Pierwsze wystąpienie: 40 mg Drugie wystąpienie: 20 mg Trzecie wystąpienie: zakończenie leczenia
Z objawami	Nie dotyczy	Przerwać leczenie na 4 tygodnie	< 40% (lub bezwzględny spadek o ≥ 10% w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Zakończenie leczenia
			Brak objawów i bezwzględny spadek o < 10% w porównaniu ze stanem wyjściowym	Pierwsze wystąpienie: 40 mg Drugie wystąpienie: 20 mg Trzecie wystąpienie: zakończenie leczenia
			Brak objawów i < 40% (lub bezwzględny spadek o ≥ 10% w porównaniu ze stanem wyjściowym)	Zakończenie leczenia
			Objawy (niezależnie od wartości LVEF)	Zakończenie leczenia

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, w przypadku modyfikacji leczenia produktem Cotellic, leczenie wemurafenibem może być kontynuowane.
Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku rabdomiolizy i zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

Rabdomioliza lub objawowe zwiększenie aktywności CPK:

Leczenie produktem Cotellic należy przerwać. Jeśli nasilenie rabdomiolizy lub objawowego zwiększenia aktywności CPK nie ulegnie zmniejszeniu w ciągu 4 tygodni, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Cotellic. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się o co najmniej jeden stopień w ciągu 4 tygodni, można wznowić podawanie produktu leczniczego Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Należy uważnie obserwować pacjentów. Po zmodyfikowaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu.

Bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK:

Stopień 4: Leczenie produktem leczniczym Cotellic należy przerwać. Jeśli zwiększenie aktywności CPK nie ulegnie zmniejszeniu do stopnia £3 w ciągu 4 tygodni po przerwaniu podawania leku, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Cotellic. Po uzyskaniu poprawy do stopnia £3 w ciągu 4 tygodni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg, jeśli istnieją wskazania kliniczne a pacjentów należy uważnie obserwować. Po zmodyfikowaniu leczenia produktem Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu.

Stopień £3: Po wykluczeniu rabdomiolizy, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Cotellic.

*Zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Cotellic przyjmowanego z wemurafenibem**Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby*

W przypadku nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 1 i 2, leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem powinno być kontynuowane w przepisanej dawce.

Stopień 3: Należy kontynuować leczenie produktem Cotellic w przepisanej dawce. Dawka wemurafenibu może być zmniejszona, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy zapoznać się z ChPL wemurafenibu.

Stopień 4:

Należy przerwać leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem. W przypadku poprawy nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby do stopnia £1 w czasie 4 tygodni, należy wznowić leczenie produktem Cotellic w dawce zmniejszonej o 20 mg oraz leczenie wemurafenibem w dawce zgodnej ze wskazaniami klinicznymi, według jego ChPL.

Należy zakończyć leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem, jeżeli w ciągu 4 tygodni nie nastąpi poprawa nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby do stopnia £1 lub, jeśli nastąpi nawrót toksyczności o nasileniu stopnia 4 po wstępnej poprawie.

Nadwrażliwość na światło

W przypadku nadwrażliwości na światło stopnia £2 (tolerowanej), należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Nadwrażliwość na światło stopnia 2 (nietolerowana) lub stopnia £3: należy przerwać leczenie produktem Cotellic i wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia £1. Leczenie może zostać wznowione bez zmiany dawkowania produktu Cotellic. Dawka wemurafenibu powinna być zmniejszona zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; dodatkowe informacje znajdują się w ChPL wemurafenibu.

Wysypka

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

Wysypka może wystąpić na skutek leczenia zarówno produktem Cotellic, jak i wemurafenibem. Można okresowo przerwać przyjmowanie produktu Cotellic i (lub)wemurafenibu i (lub) zredukować dawkę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Dodatkowo:

W przypadku wysypki stopnia ≤ 2 (tolerowanej), należy zastosować leczenie podtrzymujące. Można kontynuować stosowanie produktu Cotellic bez modyfikowania dawki.

Wysypka trądzikopodobna stopnia 2 (nietolerowana) lub stopnia ≥ 3 : Należy zastosować się do ogólnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki produktu Cotellic przedstawionych w tabeli. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, w przypadku modyfikacji leczenia produktem Cotellic, leczenie wemurafenibem może być kontynuowane.

Wysypka nietrądzikopodobna lub grudkowo-plamkowa stopnia 2 (nietolerowana) lub stopnia ≥ 3 : Jeśli istnieją wskazania kliniczne przyjmowanie produktu Cotellic może być kontynuowane bez zmian. Można okresowo przerwać, przyjmowanie wemurafenibu i (lub) zredukować dawkę; dodatkowe informacje znajdują się w ChPL wemurafenibu.

Wydłużenie odstępu QT

Jeżeli odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi modyfikacji dawki wemurafenibu, zawartymi w jego ChPL. Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Cotellic, przyjmowanego w skojarzeniu z wemurafenibem.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych, u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, nie jest zalecana modyfikacja dawki leku. Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Cotellic u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są nieliczne, zatem nie można wykluczyć wpływu tych zaburzeń na parametry farmakokinetyczne. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Cotellic przez pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest zalecane dostosowanie dawki leku. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą mieć zwiększone stężenia niezwiązanego kobimetynibu, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów przyjmujących produkt Cotellic mogą wystąpić nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Cotellic u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jakiegokolwiek stopnia.

Pacjenci rasy innej niż kaukaska

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności produktu Cotellic u pacjentów rasy innej niż kaukaska.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cotellic u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)	
Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Cotellic należy podawać doustnie. Tabletki powinny być połykane w całości i popijane wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Przed zastosowaniem produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem, należy u pacjenta potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach czerniaka.</p> <p>Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów, u których stwierdzono progresję podczas uprzedniego leczenia inhibitorem BRAF</p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów, u których stwierdzono progresję w czasie uprzedniego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego będzie mniejsza w tej populacji pacjentów. Wobec tego należy najpierw rozważyć inne opcje leczenia przed zastosowaniem leczenia skojarzonego u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem BRAF. Nie ustalono sekwencji leczenia po progresji w czasie leczenia inhibitorem BRAF.</p> <p>Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu</p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego produktem Cotellic i wemurafenibem u chorych na przerzutowego czerniaka mutacją V600 genu BRAF, z przerzutami do mózgu. Obecnie brak danych dotyczących aktywności kobimetynibu w ośrodkowym układzie nerwowym.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Krwotok</p> <p>Mogą wystąpić zdarzenia krwotoczne, w tym duże zdarzenia krwotoczne.</p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwotoku, takimi jak przerzuty do mózgu i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie leki zwiększające ryzyko krwawienia (w tym leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe).</p> <p>Retinopatia surowicza</p> <p>Retinopatię surowiczą (nagromadzenie płynu w warstwach siatkówki) obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami MEK, w tym produktem Cotellic. W większości przypadków zgłaszane zdarzenia obejmowały chorioretinopatię i odwarstwienie siatkówki.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia retinopatii surowiczej wynosiła 1 miesiąc (zakres 0-9 miesięcy). Po przerwaniu leczenia lub redukcji dawki większość zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych ustępowało lub ulegało poprawie do stopnia 1 bez objawów.</p> <p>W czasie każdej wizyty należy oceniać, czy nie występują u pacjentów nowe objawy dotyczące wzroku lub pogorszenie zaburzeń widzenia. W przypadku wystąpienia nowych objawów lub nasilenia dotychczasowych zaburzeń widzenia, zalecane jest badanie okulistyczne. Jeśli rozpoznana zostanie retinopatia surowicza, należy przerwać leczenie produktem Cotellic do uzyskania złagodzenia objawów związanych ze wzrokiem do stopnia ≤ 1. Retinopatię surowiczą można opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.</p> <p>Zaburzenia czynności lewej komory</p> <p>U pacjentów przyjmujących Cotellic odnotowano zmniejszenie LVEF w porównaniu do stanu wyjściowego. Mediana czasu do wystąpienia</p>

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

zdarzeń wynosiła 4 miesiące (1-13 miesięcy).

Należy dokonać pomiaru LVEF przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych, następnie po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące, lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Zmniejszenie LVEF względem wartości wyjściowej może być opanowane poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.

Wszyscy pacjenci wznawiający leczenie po redukcji dawki produktu Cotellic, powinni mieć wykonany pomiar LVEF po około 2 tygodniach, 4 tygodniach, 10 tygodniach i 16 tygodniach, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pacjenci z wartością wyjściową LVEF, poniżej wartości dolnej granicy normy (ang. *lower limit of normal*, LLN) przyjętej w ośrodku lub poniżej 50% ,nie brali udziału w badaniach.

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby mogą wystąpić w przypadku stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem i w przypadku stosowania wemurafenibu w monoterapii (należy zapoznać się z jego ChPL).

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby, w szczególności zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej (ALP), obserwowano u pacjentów leczonych produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem.

Należy monitorować wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu podczas leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych.

Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 3, należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia wemurafenibem lub zmniejszenie dawki. Nieprawidłowości dotyczące wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby stopnia 4, należy opanować poprzez wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania zarówno produktu Cotellic, jak i wemurafenibu.

Rabdomioliza i zwiększenie aktywności CPK

U pacjentów otrzymujących produkt Cotellic zgłaszano występowanie rabdomiolizy.

Po rozpoznaniu rabdomiolizy należy przerwać leczenie produktem Cotellic oraz monitorować wartość CPK i inne objawy, aż do ich ustąpienia. W zależności od nasilenia rabdomiolizy może zajść konieczność zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia.

Zwiększenie aktywności CPK stopnia 3 i 4, w tym bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK powyżej wartości początkowych występowało również u pacjentów otrzymujących produkt Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego zwiększenia aktywności CPK stopnia 3 lub 4 wyniosła 16 dni (zakres: 11 dni do 10 miesięcy); mediana czasu do całkowitego ustąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 2 dni do 15 miesięcy).

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność CPK i stężenie kreatyniny w surowicy, aby ustalić wartości początkowe, a następnie monitorować je co miesiąc podczas leczenia lub, w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli aktywność CPK w surowicy wzrośnie, należy ocenić, czy u pacjenta występują przedmiotowe i podmiotowe objawy rabdomiolizy lub inne przyczyny zwiększenia CPK. W zależności od nasilenia objawów lub zwiększenia aktywności CPK może zajść konieczność przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia.

Opis komparatora - Cotellic (kobimetynib)

Biegunka

U pacjentów przyjmujących Cotellic zgłaszano ciężkie przypadki biegunki stopnia ≥ 3 . W przypadku wystąpienia biegunki, należy stosować środki przeciwbiegunkowe i leczenie podtrzymujące. Jeżeli wystąpi biegunka stopnia ≥ 3 , pomimo leczenia podtrzymującego, należy przerwać stosowanie produktu Cotellic i wemurafenibu, do czasu złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1 . Po ponownym wystąpieniu biegunki stopnia ≥ 3 , należy zredukować dawkę produktu Cotellic i wemurafenibu.

Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy powinni skonsultować ze swoim lekarzem, czy w ich indywidualnym przypadku korzyść z leczenia przewyższa ryzyko.

Interakcje typu lek-lek: inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A w czasie stosowania produktu Cotellic. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A jednocześnie z produktem Cotellic. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, bezpieczeństwo pacjentów powinno być szczególnie monitorowane. W zależności od wskazań klinicznych może być konieczna modyfikacji dawki.

Wydłużenie odstępu QT

Jeżeli w czasie leczenia odstęp QTc wydłuży się powyżej 500 ms, należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL wemurafenibu.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Cotellic jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

10.2 Opis komparatora – Zelboraf (wemurafenib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zelboraf z dnia 23.08.2018 (*ChPL Zelboraf 2018*).

Tabela 21. Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib).

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/751/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 sierpnia 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
	Kod ATC	L01XE15
	Dostępne preparaty	Zelboraf 240 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Mechanizm działania i skutki farmakodynamiczne	Wemurafenib jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu.
	Właściwości farmakokinetyczne	

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

Według kryteriów *Biopharmaceutics Classification System* wemurafenib jest substancją IV klasy (niska rozpuszczalność i przepuszczalność). Właściwości farmakokinetyczne wemurafenibu określono z zastosowaniem analizy nieprzedziałowej (ang. *non compartmental analysis*) przeprowadzonej w 21 ramach badań I oraz III fazy (20 pacjentów po 15 dniach przyjmowania produktu w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz 204 pacjentów ze stabilnym stężeniem w dniu 22) jak również analizy farmakokinetycznej populacji przy zastosowaniu zbiorczych danych dla 458 pacjentów. Pośród tych pacjentów 457 stanowili przedstawiciele rasy białej.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność 240 mg tabletki wemurafenibu jest nieznana. Wemurafenib ulega wchłanianiu z medianą czasu T_{max} wynoszącą w przybliżeniu 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki 960 mg (cztery tabletki 240 mg). Wemurafenib wykazuje znaczną zmienność parametrów pomiędzy pacjentami. W badaniu II fazy AUC_{0-8h} oraz C_{max} w dniu 1. Wynosiły odpowiednio $22,1 \pm 12,7 \mu g \cdot h/ml$ oraz $4,1 \pm 2,3 \mu g/ml$. Kumulacja leku występuje przy wielokrotnym podawaniu wemurafenibu dwa razy na dobę. W analizie nieprzedziałowej z użyciem 960 mg wemurafenibu podawanego dwa razy na dobę proporcja dzień 15./dzień 1. wynosiła w stanie stacjonarnym od 15 do 17 dla AUC oraz od 13 do 14 dla C_{max} , z wartościami AUC_{0-8h} i C_{max} wynoszącymi odpowiednio $380,2 \pm 143,6 \mu g \cdot h/ml$ oraz $56,7 \pm 21,8 \mu g/ml$. Pożywienie (posiłek bogaty w tłuszcze) zwiększa względną biodostępność pojedynczej dawki 960 mg wemurafenibu. Stosunek średnich geometrycznych parametrów C_{max} i AUC ocenianych po przyjęciu leku po posiłku i na czczo, wynosi odpowiednio 2,5 i 4,6 do 5,1. Po przyjęciu pojedynczej dawki wemurafenibu razem z posiłkiem mediana parametru T_{max} zwiększała się z 4 do 7,5 godziny. Wpływ pożywienia na ekspozycję na wemurafenib w stanie stacjonarnym jest obecnie nieznan. Ciągłe przyjmowanie wemurafenibu na pusty żołądek może doprowadzić do znacznego obniżenia ekspozycji w stanie stacjonarnym w porównaniu z przyjmowaniem wemurafenibu z lub w krótkim czasie po posiłku. Należy się spodziewać, iż sporadyczne przyjęcie wemurafenibu na pusty żołądek ma ograniczony wpływ na ekspozycję w stanie stacjonarnym ze względu na znaczną kumulację wemurafenibu w stanie stacjonarnym. Dane z zasadniczych badań dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zebrano od pacjentów przyjmujących wemurafenib z posiłkiem lub bez niego. Ekspozycja na lek może także być zmienna w zależności od składu, objętości i pH płynu zawartego w przewodzie pokarmowym, jak również nasilenia perystaltyki i czasu pasażu oraz składu żółci. W stanie stacjonarnym średnia ekspozycja na wemurafenib w osoczu jest stabilna przy 24-godzinnych odstępach między dawkami, na co wskazuje proporcja średnich, 1,13 między stężeniami wemurafenibu w osoczu przed dawką poranną oraz 2-4 godziny po jej podaniu. Szacunkowo, po doustnym podawaniu produktu stały współczynnik wchłaniania dla populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 0,19 godz.⁻¹ (zmienność między pacjentami 101%).

Dystrybucja

Szacunkowa pozorna objętość dystrybucji (ang. *apparent volume of distribution*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 91 l (zmienność między pacjentami 64,8%). Lek w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (>99%).

Metabolizm

Względne proporcje wemurafenibu i jego metabolitów określono na podstawie badania równowagi masy u ludzi (ang. *human mass balance study*) z użyciem podanej doustnie pojedynczej dawki wemurafenibu znakowanego węglem ¹⁴C. W warunkach *in vitro* głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm wemurafenibu jest CYP3A4. U ludzi wykryto także metabolity sprzężone (glukuronidacja i glikolizacja). Jednakże, związek macierzysty był głównym (95%) związkiem występującym w osoczu. Chociaż metabolizm nie wydaje się skutkować obecnością istotnych ilości metabolitów w osoczu, jednak nie można wykluczyć wpływu metabolizmu na wydalanie leku.

Eliminacja

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

Szacunkowy pozorny klirens (ang. *apparent clearance*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 29,3 l/dobę (przy zmienności między pacjentami 31,9%). Szacunkowy czas półtrwania wemurafenibu w populacji wynosi 51,6 godziny (zakres dla 5 oraz 95 percentyla dla indywidualnego szacunku okresu półtrwania wynosi od 29,8 do 119,5 godziny) według populacyjnej analizy PK.

W badaniu równowagi masy u ludzi w okresie 18 dni odzyskano średnio 95% dawki wemurafenibu podanego doustnie. Większość pochodnych wemurafenibu (94%) została wydalona z kałem a <1% z moczem. Wydalanie niezmienionego związku z żółcią może być istotną drogą eliminacji. Jednak przy nieznannej całkowitej biodostępności wemurafenibu, znaczenie wydalania wątrobowego i nerkowego dla klirensu wemurafenibu jest nieustalone. W warunkach *in vitro* wemurafenib jest substratem i inhibitorem P-gp.

Specjalne populacje pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie populacyjnej analizy właściwości farmakokinetycznych stwierdzono, że wiek nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę wemurafenibu.

Płeć

Populacyjna analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała większy o 17% klirens pozorny (CL/F) oraz większą o 48% pozorną objętość dystrybucji (V/F) u mężczyzn niż u kobiet. Nie wiadomo, czy jest to efekt płci czy wielkości masy ciała. Jednakże różnice w ekspozycji nie są wystarczająco duże, aby różnicować dawkę produktu w oparciu o masę ciała czy płeć.

Zaburzenie czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu łagodnej ani umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny > 40 ml/min) na pozorny klirens wemurafenibu. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie danych nieklinicznych i wyników badania równowagi masy u ludzi stwierdzono, że znaczna część wemurafenibu jest eliminowana przez wątrobę. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu zwiększenia AspAT ani AlAT (do trzykrotności górnej granicy zakresu normy) na pozorny klirens wemurafenibu. Dostępne dane są niewystarczające dla określenia wpływu niewydolności wątroby (metabolicznej lub wydzielniczej) na farmakokinetykę wemurafenibu.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne pochodzące od sześciu nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIIC lub IV, z mutacją BRAF V600 wskazują, że właściwości farmakokinetyczne wemurafenibu u młodzieży są na ogół podobne jak u osób dorosłych.

Wskazanie

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

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych

Dawkowanie

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek.

Czas trwania leczenia

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz tabele poniżej).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować schemat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie.

Wymioty

W przypadku występowania wymiotów po podaniu wemurafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki produktu - należy kontynuować leczenie bez modyfikacji.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.

Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu.

Schemat modyfikacji dawkowania w oparciu o stopień działań niepożądanych:

Stopień (CTC-AE) ^(a)	Zalecana modyfikacja dawki
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuacja stosowania wemurafenibu w dawce 960 mg dwa razy na dobę.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	
Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3.	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznówić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana).

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po przerwaniu leczenia	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Trzecie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po drugim zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.
Stopień 4	
Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4.	Zakończyć leczenie lub przerwać leczenie wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4 lub utrzymywanie go się po pierwszym zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.

(a) Intensywność klinicznych działań niepożądanych klasyfikowana według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ver. 4.0 (CTC-AE).

Zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT obserwowano w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka. Wydłużenie odstępu QT może wymagać specjalnego monitorowania.

Schemat modyfikacji dawkowania w oparciu o wydłużenie odstępu QT:

Wartość QTc	Zalecana modyfikacja dawki
QTc > 500 ms przed leczeniem	Nie zaleca się leczenia.
QTc > 500 ms i jednocześnie odstęp QTc wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Zakończyć leczenie.
Pierwsze wystąpienie QTc > 500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Wznowić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana).
Drugie wystąpienie QTc > 500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)	
	<p>Trzecie wystąpienie QTc>500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.</p> <p>Zakończyć leczenie.</p>
	<p>Specjalne populacje pacjentów</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu.</p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek</i></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie monitorować pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenie czynności wątroby</i></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na to, że wemurafenib jest metabolizowany przez wątrobę, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie i należy ich uważnie monitorować.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wemurafenibu u dzieci w wieku poniżej 18lat.</p> <p><i>Pacjenci rasy innej niż kaukaska</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności wemurafenibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska. Brak dostępnych danych.</p>
Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania</p> <p>Tabletki wemurafenibu należy stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości i popijać wodą. Nie należy ich żuć ani rozkruszać.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu występowanie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. Nie określono skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu u pacjentów z nowotworem, w którym wykryto rzadkie mutacje BRAF V600 inne niż V600E i V600K. Nie należy stosować wemurafenibu u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (ang. <i>wild type BRAF</i>).</p> <p>Reakcje nadwrażliwości</p> <p>Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.</p> <p>Reakcje skórne</p>

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

W zasadniczym badaniu klinicznym, u pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka. Zgłaszano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), związane z zastosowaniem wemurafenibu po wprowadzeniu produktu do obrotu. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Nasilenie toksyczności radioterapii

U pacjentów poddawanych naświetlaniu przed, w czasie i po leczeniu wemurafenibem zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall*) lub zwiększenie wrażliwości na radioterapię. Większość przypadków dotyczyła powikłań skórnych, ale obserwowano także powikłania dotyczące narządów wewnętrznych, zakończone zgonem pacjenta. Należy zachować ostrożność stosując wemurafenib jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią.

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Nie zaleca się leczenia wemurafenibem u pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym z zaburzeniami stężenia magnezu), zespołem wydłużonego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem, po 1. miesiącu leczenia i po zmianie dawkowania należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu). Dalszą obserwację, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia a następnie co 3 miesiące lub częściej, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia wemurafenibem u pacjentów z odstępem QTc powyżej 500 milisekund (ms). Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QT przekroczy 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie wemurafenibem, wyrównać zaburzenia elektrolitowe (w tym magnezu) i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia). Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu, zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 2. Zaleca się zakończenie leczenia wemurafenibem, jeżeli jednocześnie odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms i wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.

Reakcje oczne

Zgłaszano poważne reakcje oczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i niedrożność żył siatkówki. Pacjentów należy rutynowo obserwować w celu wykrycia reakcji ocznych.

Rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*)

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano przypadki występowania cuSCC (w tym przypadki sklasyfikowane jako podtyp rogowiak kolczystokomórkowy (keratoakantoma) oraz podtyp mieszany z keratoakantomą). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia poddać wszystkich pacjentów ocenie dermatologicznej oraz rutynowo monitorować w czasie trwania leczenia. Wszystkie podejrzane zmiany skórne należy usuwać, materiał poddać ocenie dermatopatologicznej a leczenie prowadzić zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien badać pacjenta celem wykrycia cuSCC co miesiąc w czasie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. U pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu. Pacjentów należy monitorować przez okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia wemurafenibem lub do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Pa-

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

pacjentów należy poinstruować o konieczności informowania lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian skórnych.

Rak płaskonabłonkowy w innej lokalizacji niż skóra (ang. *non-cutaneous squamous cell carcinoma, non-cuSCC*)

Odnotowano przypadki występowania non-cuSCC w badaniach klinicznych u pacjentówotrzymujących wemurafenib. Pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, obejmującemu przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych, przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie leczenia. Ponadto, u pacjentów należy wykonywać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia oraz co 6 miesięcy w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia, lub gdy istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet). Po przerwaniu leczenia wemurafenibem, pacjenta należy monitorować w kierunku rozwoju noncuSCC przez okres do 6 miesięcy lub do momentu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie nieprawidłowych wyników badań należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

Podczas badań klinicznych obserwowano nowe pierwotne ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Należy prowadzić monitorowanie w celu wykrycia zmian skórnych, jak opisano powyżej dla raka kolczystokomórkowego skóry.

Inne nowotwory złośliwe

Uwzględniając mechanizm działania, wemurafenib może powodować progresję nowotworów związanych z mutacją RAS. Należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem wemurafenibu u pacjentów z uprzednio występującymi lub współistniejącymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano zapalenie trzustki. Należy podjąć szybką diagnostykę bólów brzucha o niejasnej przyczynie (łącznie z pomiarem aktywności amylazy i lipazy). Pacjenci kontynuujący leczenie wemurafenibem po epizodzie zapalenia trzustki wymagają ścisłej kontroli.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Należy sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc w trakcie leczenia, lub częściej, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. W razie nieprawidłowych wyników należy zmniejszyć dawkę produktu, czasowo przerwać leczenie lub trwale zakończyć leczenie.

Toksyczne działanie na nerki

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano toksyczne działanie na nerki, od zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek i ostrej martwicy cewek nerkowych. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia i monitorować w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Pacjentów z łagodnym zabu-

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)

rzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu, bez towarzyszącej hiperbilirubinemii, można obserwować zgodnie z ogólnymi zaleceniami. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie. Konieczna jest więc ścisła obserwacja, zwłaszcza po pierwszych kilku tygodniach leczenia, ponieważ w dłuższym okresie czasu (kilka tygodni) może dojść do kumulacji leku. Ponadto, co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące pacjentów należy poddać badaniu EKG.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Wemurafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; pacjentów należy uważnie monitorować.

Nadwrażliwość na światło

Podczas badań klinicznych zgłaszano u pacjentów przyjmujących wemurafenib występowanie nadwrażliwości na światło o różnym stopniu nasilenia: od łagodnej do ciężkiej. Należy zalecić wszystkim pacjentom unikanie ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia wemurafenibem. Podczas przyjmowania produktu leczniczego, w celu ochrony przed porażeniami słonecznymi pacjenci powinni nosić odzież ochronną oraz stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony ultrafiolet A (UVA)/ultrafiolet B (UVB) oraz balsamy do ust (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej ≥ 30), kiedy przebywają na zewnątrz. W razie wystąpienia nadwrażliwości na światło stopnia 2. (brak tolerancji) lub wyższego, zaleca się modyfikację dawki produktu.

Przykurcz Dupuytrena i włóknikowatość rozciągnięta podeszwowego

Przy stosowaniu wemurafenibu zgłaszano występowanie przykurczu Dupuytrena i włóknikowatości rozciągnięta podeszwowego. W większości przypadków ich nasilenie oceniano na stopień 1 lub 2, ale zgłaszano także ciężkie, prowadzące do niepełnosprawności przypadki przykurczu Dupuytrena. Postępowanie obejmuje zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub zakończenie leczenia.

Wpływ wemurafenibu na inne produkty lecznicze

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP1A2 i zmniejszać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4, w tym doustne środki antykoncepcyjne. Przed zastosowaniem razem z wemurafenibem należy rozważyć modyfikację dawkowania dla produktów metabolizowanych głównie przez CYP1A2 lub CYP3A4 na podstawie ich okna terapeutycznego. Należy zachować ostrożność oraz rozważyć dodatkowe kontrolowanie wskaźnika INR w przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i warfaryny. Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze, które są substratami glikoproteiny P (ang. P-gp). W przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i substratów glikoproteiny P z wąskim indeksem terapeutycznym (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu) należy zachować ostrożność i rozważyć redukcję dawki i (lub) dodatkowe monitorowanie stężenia leku.

Wpływ innych produktów leczniczych na wemurafenib

Na parametry farmakokinetyczne wemurafenibu mogą mieć wpływ produkty, które hamują lub wpływają na glikoproteinę P (np. werapamil, klarytromycyna, cyklosporyna, rytonawir, chinidyna, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazyna). Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów glikoproteiny P, glukuronidacji, CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub

Opis komparatora - Zelboraf (wemurafenib)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>dziurawiec zwyczajny [hiperycyna]. W celu zachowania skuteczności wemurafenibu należy rozważyć stosowanie produktów o mniejszej zdolności do indukcji.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z ipilimumabem</p> <p>W badaniu I fazy obserwowano przypadki bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz (AlAT /AspAT>5 x GGN) i stężenia bilirubiny (stężenie bilirubiny całkowite>3 x GGN) stopnia 3 związane z jednoczesnym podaniem ipilimumabu (3 mg/kg) i wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę lub 720 mg dwa razy na dobę). Na podstawie tych wstępnych danych, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ipilimumabu i wemurafenibu.</p> <p>Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych.</p>

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Zelboraf jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

10.3 Opis komparatora – Mekinist (trametynib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Mekinist z dnia 07.09.2018 (*ChPL Mekinist 2018*).

Tabela 22. Opis komparatora - Mekinist (trametynib).

Opis komparatora - Mekinist (trametynib)	
nie- nia reje- Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane: EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002 Mekinist 2 mg tabletki powlekane: EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006</p>
<p>Daty</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>30 czerwca 2014 r.</p> <p>07 września 2018 r.</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p>	<p>leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>L01XE25</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane Mekinist 2 mg tabletki powlekane</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Tramety nib 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. Tramety nib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Tramety nib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.</p> <p>Leczenie skojarzone z dabrafenibem</p> <p>Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem tramety nib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne zahamowanie szlaku. Skojarzenie tramety nibu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 <i>in vitro</i> i opóźnia wytworzenie oporności <i>in vivo</i> w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.</p>

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

Określenie statusu mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem stosowania tramety nibu lub tramety nibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów konieczne jest potwierdzenie zwalidowanym testem statusu mutacji BRAF V600 w guzie. W badaniach klinicznych przeprowadzono centralne oznaczenie w kierunku mutacji BRAF V600, przy użyciu testu mutacji BRAF, w najnowszej dostępnej próbce guza. Materiał z ogniska pierwotnego lub przerzutowego oceniano przy użyciu zwalidowanego testu opartego na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) opracowanego przez firmę Response Genetics Inc. Test został opracowany specjalnie do różnicowania mutacji V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z nowotworami, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K. Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMérieux (bMx) THxID BRAF, któremu przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA wyekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.

Działanie farmakodynamiczne

Tramety nib hamował ufosforylowane kinazy ERK w liniach komórkowych guza czerniaka z mutacją BRAF i modelach ksenograftów czerniaka. U pacjentów z czerniakiem z mutacjami BRAF i NRAS, podawanie tramety nibu powodowało zależne 21 od dawki zmiany stężenia biomarkerów w tkance guza, w tym hamowanie ufosforylowanych kinaz ERK, hamowanie białka Ki67 (markera proliferacji komórek) i zwiększenie stężenia białka p27 (markera apoptozy). Średnie stężenie tramety nibu obserwowane po wielokrotnym podaniu dawki 2 mg raz na dobę przekracza docelowe stężenie niekliniczne przy 24-godzinnym odstępie dawkowania, zapewniając w ten sposób trwałe hamowanie szlaku sygnałowego kinaz MEK.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tramety nib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1,5 godziny od przyjęcia dawki. Średnia całkowita biodostępność jednej tabletki w dawce 2 mg wynosi 72% względem mikrodawki dożylniej. Zwiększenie ekspozycji (C_{max} i AUC) po podaniu wielokrotnym było proporcjonalne do dawki. Po podawaniu dawki 2 mg raz na dobę, średnia geometryczna C_{max}, AUC(0-τ) w stanie stacjonarnym i stężenie przed podaniem kolejnej dawki wynosiły odpowiednio 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml i 12,1 ng/ml, przy niewielkim stosunku największego do najmniejszego stężenia (1,8). Zmienność osobnicza w stanie stacjonarnym była niewielka (<28%). Średni współczynnik kumulacji tramety nibu po wielokrotnym podawaniu dawki 2 mg raz na dobę wynosił 6,0. Stan stacjonarny osiągnięto przed dniem 15. Podanie pojedynczej dawki tramety nibu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu skutkowało odpowiednio 70% i 10% zmniejszeniem C_{max} i AUC w porównaniu z podaniem na czczo.

Dystrybucja

Tramety nib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 97,4%. Objętość dystrybucji tramety nibu wynosi ok. 1200 l po podaniu mikrodawki dożylniej 5

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

µg.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że tramety nib jest metabolizowany głównie poprzez samą deacetylację lub deacetylację z monooksygenacją. Deacetylowany metabolit jest dalej metabolizowany poprzez glukuronidację. Utlenianie z udziałem izoenzymów CYP3A4 jest uważane za poboczny szlak metaboliczny. Deacetylacja przebiega z udziałem karboksylsteraz 1b, 1c i 2, z możliwym współudziałem innych enzymów hydrolytycznych. Po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek tramety nibu, tramety nib w postaci niezmienionej jest głównym związkiem krążącym w osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 127 godzin (5,3 dnia). Klirens tramety nibu w osoczu po podaniu dożylnym wynosi 3,21 l/h. Całkowity odzysk dawki był niewielki w ciągu 10-dniowego okresu pobierania materiału (< 50%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej tramety nibu znakowanego radioaktywnie w postaci roztworu, z uwagi na długi okres półtrwania w fazie eliminacji. Substancja związana z lekiem była wydalana głównie z kałem (> 80% odzysk dawki radioaktywnej) i w mniejszym stopniu z moczem (≤19%). Mniej niż 0,1% dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne populacje pacjentów**Zaburzenie czynności wątroby**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji *National Cancer Institute* [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens tramety nibu po podaniu doustnym. Brak dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji tramety nibu, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Z uwagi na niewielkie wydalanie tramety nibu przez nerki, zaburzenie czynności nerek nie powinno mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tramety nibu. Farmakokinetykę tramety nibu scharakteryzowano u 223 pacjentów włączonych do badań klinicznych tramety nibu z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i 35 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek metodą populacyjnej analizy farmakokinetyki. Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało wpływu na ekspozycję na tramety nib (< 6% dla każdej grupy). Brak dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (zakres od 19 do 92 lat) stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę tramety nibu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Rasa

Brak dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę tramety nibu, ponieważ dane kliniczne ograni-

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

czają się do rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę tramety nibu u dzieci i młodzieży.

Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens tramety nibu po podaniu doustnym. Mimo że kobiety o mniejszej masie ciała będą bardziej narażone na lek niż mężczyźni o większej masie ciała, różnice te nie powinny być znaczące klinicznie i nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ tramety nibu na enzymy metabolizujące leki i nośniki: dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu tramety nibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie. Na podstawie badań *in vitro*, tramety nib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że tramety nib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktorem CYP3A4 i hamuje nośniki OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp i BCRP. Biorąc jednak pod uwagę niewielką dawkę oraz niewielką ekspozycję układową względem wartości hamowania lub pobudzania w warunkach *in vitro*, tramety nibu nie uznaje się za inhibitor lub induktor tych enzymów lub nośników w warunkach *in vivo*; nie można jednak wykluczyć przejściowego hamowania substratów BCRP w jelicie (patrz punkt 4.5). Wpływ innych produktów leczniczych na tramety nib: Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tramety nibu jest niewielkie. Tramety nib nie jest substratem enzymów CYP lub transporterów BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 i MATE1. Tramety nib jest *in vitro* substratem BSEP i nośnika błonowego P-gp. Mimo, iż jest mało prawdopodobne, by zahamowanie BSEP miało wpływ na ekspozycję na tramety nib, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia tramety nibu po silnym zahamowaniu aktywności wątrobowej P-gp.

Czerniak

Tramety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii tramety nibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Tramety nib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Tramety nib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tramety nibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem tramety nibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

V600.

Dawkowanie

Zalecana dawka tramety nibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z tramety nibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Leczenie tramety nibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki tramety nibu należy ją przyjąć tylko, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin. W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy tramety nib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz tabele poniżej). Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny (więcej szczegółów patrz ChPL dabrafenibu).

Zalecane zmniejszanie dawek tramety nibu:

Dawka	Dawka tramety nibu Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem	Dawka dabrafenibu* Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z tramety nibem
Dawka początkowa	2 mg raz na dobę	150 mg dwa razy na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	1 mg raz na dobę	75 mg dwa razy na dobę
3-cie zmniejszenie dawki (tylko leczenie skojarzone)	1 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę

Nie zaleca się stosowania dawki tramety nibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z tramety nibem

*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu, Dawkowanie i sposób podawania

Opis komparatora - Mekinist (trametynib)

Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych:

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia
Stopień 4	Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.

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

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż 2 mg raz na dobę.

Jeśli podczas leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Gorączka

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi modyfikacji dawkowania dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej.

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

szonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania tramety nibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania tramety nibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Leczenie tramety nibem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF o > 10% w stosunku do wartości wyjściowej i objętość frakcji wyrzutowej będzie poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy tramety nib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Po powrocie wartości LVEF do normy można wznowić leczenie tramety nibem, ale dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom i ściśle obserwować pacjenta. Należy całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca stopnia 3. lub 4. lub klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości LVEF, które nie powraca do normy w ciągu 4 tygodni.

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia tramety nibem, zalecana jest pilna konsultacja okulisty czna. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem, podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy tramety nib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. W razie rozpoznania RPED, należy postępować zgodnie ze schematem zmniejszania dawki tramety nibu przedstawionym w tabeli poniżej.

Zalecana modyfikacja dawkowania tramety nibu w przypadku RPED:

RPED stopnia 1.	Kontynuować leczenie i oceniać stan siatkówki co miesiąc, do czasu ustąpienia zmian. W razie nasilenia RPED, postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami i przerwać leczenie tramety nibem na okres do 3 tygodni
RPED 2.-3. Stopnia	Przerwać leczenie tramety nibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2.-3. stopnia ustępujące do stopnia 0-1. w ciągu 3 tygodni	Wznowić leczenie tramety nibem w mniejszej dawce (zmniejszonej o 0,5 mg) lub zaprzestać leczenia tramety nibem u pacjentów otrzymujących 1 mg tramety nibu na dobę.
RPED 2.-3. stopnia nieustępujące co najmniej do stopnia 1. w ciągu 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie tramety nibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową

Opis komparatora - Mekinist (trametynib)

chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu z powoduILD lub zapalenia płuc, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trametynibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat. Częstsze modyfikacje dawkowania mogą być konieczne u pacjentów w wieku > 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania trametynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne. Badania na młodych osobnikach zwierząt wykazały występowanie działań niepożądanych trametynibu, których nie obserwowano u osobników dorosłych.

Sposób podawania

Trametynib należy przyjmować doustnie i popić pełną szklanką wody. Tabletek nie należy przegryzać ani rozgniatać. Trametynib należy przyjmować między posiłkami, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki trametynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Gdy trametynib i dabrafenib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania dabrafenibu prezentowanymi w ChPL dabrafenibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Opis komparatora - Mekinist (trametynil)

Gdy trametynil jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametynilu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji BRAF V600. Trametynil w monoterapii w porównaniu z inhibitorami BRAF Stosowanie trametynilu w monoterapii nie było porównywane ze stosowaniem inhibitora BRAF w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie porównania różnych badań, dane dotyczące przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji wskazują na zbliżoną skuteczność trametynilu i inhibitorów BRAF; całkowity odsetek odpowiedzi był jednak mniejszy u pacjentów leczonych trametynilem niż u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF.

Trametynil w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących trametynil w skojarzeniu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w tej populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Trametynil w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego trametynilem i dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy trametynil jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych trametynilem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). Przypadki cuSCC można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Nowy czerniak pierwotny

U pacjentów przyjmujących trametynil w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie nowego czerniaka pierwotnego. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Nowotwory złośliwe o lokalizacji poza skórą

Biorąc pod uwagę mechanizm działania dabrafenibu, może on zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych poza lokalizacją na skórze, gdy u pacjenta występują mutacje RAS. Gdy trametynil jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynilu z powodu nowotworów złośliwych z mutacją RAS, gdy trametynil jest stosowany

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Mekinist (trametytib)

w skojarzeniu z dabrafenibem.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametytib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z niestabilnymi i (lub) objawowymi przerzutami do mózgu lub małą liczbą płytek krwi (< 75 000) nie zostało ustalone, ponieważ pacjenci z tymi zaburzeniami zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory

W trakcie leczenia trametytibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametytibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji *New York Heart Association*, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametytibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia. U pacjentów otrzymujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów.

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametytibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki. Częstość występowania i nasilenie gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym. U pacjentów otrzymujących trametytib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Gdy trametytib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, należy zapoznać się ze wskazaniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametytibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametytibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia trametytibem, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W badaniu fazy III u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametytibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie

Opis komparatora - Mekinist (tramety nib)

płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W badaniach MEK115306 i MEK116513 odpowiednio u < 1% (2/209) i 1% (4/350) pacjentów leczonych tramety nibem w skojarzeniu z dabrafenibem rozwinęło się zapalenie płuc lubILD. W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie tramety nibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Jeśli tramety nib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia, gdy tramety nib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych tramety nibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych tramety nibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczówki. Stosowanie tramety nibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tramety nibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebyłym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości. U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia tramety nibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. W razie rozpoznania RPED należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawki, w przypadku rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka należy zapoznać się z odpowiednim punktem ChPL dabrafenibu. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia tramety nibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z tramety nibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania tramety nibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Wysypka

W badaniach z tramety nibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 25% pacjentów w badaniach MEK115306 i MEK116513 z leczeniem skojarzonym tramety nibem z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących tramety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie tramety nibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie tramety nibu lub leczenia skojarzonego tramety nibem i dabrafenibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

Niewydolność nerek

U pacjentów leczonych tramety nibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek. Należy zapoznać

Opis komparatora - Mekinist (trametynib)

się z ChPL dabrafenibu.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem leków o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

Leczenie trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Mekinist jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

10.4 Opis komparatora – Tafinlar (dabrafenib)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tafinlar z dnia 11.09.2018 r. (*ChPL Tafinlar2018*).

Tabela 23. Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib).

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4, Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Tafinlar 50 mg kapsułki twarde: EU/1/13/865/001, EU/1/13/865/002 Tafinlar 75 mg kapsułki twarde: EU/1/13/865/003, EU/1/13/865/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11 września 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01XE23

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)	
Dostępne preparaty	<p>Tafinlar 50 mg kapsułki twarde</p> <p>Tafinlar 75 mg kapsułki twarde</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>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. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywnymi mutacjami kodonu 600.</p> <p>Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach <i>in vitro</i>, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.</p> <p>Leczenie skojarzone z trametynibem</p> <p>Trametynib 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). Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 <i>in vitro</i> i opóźnia wytworzenie oporności <i>in vivo</i> w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.</p> <p>Określenie statusu mutacji BRAF</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, lub dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów wymagane jest potwierdzenie statusu mutacji BRAF V600 w guzie zwalidowanym testem. W badaniach klinicznych fazy II i III ocena przesiewowa w celu kwalifikacji pacjenta do badania obejmowała wykonanie centralnego oznaczenia w kierunku mutacji BRAF V600 testem na obecność mutacji BRAF wykonanym w najnowszej dostępnej próbce guza. Guz pierwotny lub przerzutowy oceniano przy użyciu testu przeznaczanego tylko do zastosowań badawczych (ang. <i>investigational use only assay</i>, IUO). Test IUO jest swoistym dla allelu testem wykonywanym metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) przy użyciu DNA pochodzącego z utrwalonej formaliną zatopionej w parafinie (ang. <i>formalin-fixed paraffin-embedded</i>, FFPE) tkanki nowotworowej. Test został opracowany specjalnie do różnicowania pomiędzy mutacjami V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z czerniakiem, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K. Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMerieux (bMx) THxID BRAF, dla którego przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA ekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Dabrafenib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2 godziny po przyjęciu dawki. Średnia bezwzględna biodostępność dabrafenibu przyjmowanego doustnie wynosi 95% (90% CI: 81; 110%). Ekspozycja na dabrafenib (C_{max} i AUC) zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki po zastosowaniu pojedynczych dawek od 12 do 300 mg, jednak wzrost ten był mniejszy od proporcjonalnego do dawki po podawaniu leku według schematu dwóch dawek dziennie. Po podaniu dawek wielokrotnych zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji na lek, co prawdopodobnie wynikało z indukowania przez lek własnego metabolizmu. Stosunek średnich skumulowanych wartości AUC w dniu 18./dniu 1. wynosi 0,73. Po podawaniu dawki 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna wartość C_{max}, AUC (0-τ) oraz stężenie przed podaniem kolejnej dawki (C_τ) wynosiły odpowiednio 1478 ng/ml, 4341 ng*h/ml i 26 ng/ml. Podawanie dabrafenibu z pokarmem zmniejszało biodostępność (wartości C_{max} i AUC zmniejszyły się o odpowiednio 51% i 31%), a także opóźniało wchłanianie kapsułek dabrafenibu w porównaniu z sytuacją po przyjęciu leku na czczo.

Dystrybucja

Dabrafenib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,7%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym mikrodawk wynosi 46 l.

Metabolizm

Metabolizm dabrafenibu zachodzi głównie przy udziale CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem hydroksydabrafenibu, który jest następnie utleniany przez enzym CYP3A4 z do karboksydabrafenibu. Karboksydabrafenib może ulegać dekarboksylacji w procesie nieenzymatycznym, tworząc demetylodabrafenib. Karboksydabrafenib jest wydalany z żółcią i z moczem. Demetylodabrafenib może również powstawać w jelitach i być ponownie wchłaniany. Demetylodabrafenib jest metabolizowany przez CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Okres półtrwania hydroksydabrafenibu w końcowej fazie eliminacji jest taki sam, jak w przypadku związku macierzystego i wynosi 10 godzin, natomiast okresy półtrwania karboksy- i demetylodabrafenibu są dłuższe (21–22 godziny). Średni stosunek AUC metabolitu do AUC związku macierzystego po podaniu dawek wielokrotnych wynosi 0,9; 11 i 0,7 odpowiednio dla hydroksy- karboksyi demetylodabrafenibu. Na podstawie ekspozycji, względnej mocy działania oraz właściwości farmakokinetycznych określono, że zarówno hydroksy-, jak i demetylodabrafenib mogą przyczyniać się do aktywności klinicznej dabrafenibu, podczas gdy aktywność karboksydabrafenibu jest prawdopodobnie nieistotna.

Ocena potencjalnych interakcji lekowych w warunkach *in vitro*

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (Pgp) oraz dla ludzkiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Białka transportujące te mają jednak minimalny wpływ na biodostępność i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami Pgp lub BCRP jest niskie. Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami Pgp w warunkach *in vitro*. Chociaż dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib były inhibitorami ludzkiego nośnika anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3 w warunkach *in vitro* i stwierdzono, że dabrafenib i jego demetylo-metabolit są inhibitorami nośnika kationów organicznych 2 (OCT2) w warunkach *in vitro*, ryzyko interakcji lekowych dla tych nośników jest minimalne biorąc pod uwagę ekspozycję kliniczną na dabrafenib i jego metabolity.

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

Eliminacja

Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po dożylnym podaniu mikrodawk wynosi 2,6 godziny. Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po podaniu doustnej dawki pojedynczej wynosi 8 godzin z powodu ograniczonej absorpcji eliminacji po podaniu doustnym (farmakokinetyka typu „flip-flop”). Klirens osoczowy po podaniu dożylnym wynosi 12 l/godz. Po doustnym podaniu leku główną drogą eliminacji dabrafenibu jest metabolizm zachodzący przy udziale enzymów CYP3A4 i CYP2C8. Materiał związany z dabrafenibem jest wydalany głównie z kałem, przy czym 71% dawki doustnej odzyskano w kale; 23% dawki odzyskiwano w moczu, wyłącznie w postaci metabolitów.

Szczególne populacje pacjentów**Zaburzenia czynności wątroby**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji *National Cancer Institute* [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Ponadto łagodne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności AspAT nie mają istotnego wpływu na stężenia metabolitów dabrafenibu w osoczu. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki w populacji sugeruje, że łagodne zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Choć dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności nerek są ograniczone, dane te mogą wskazywać na niewystępowanie efektu istotnego klinicznie. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę dabrafenibu. Wiek powyżej 75 lat był istotnym czynnikiem predykcyjnym stężenia karboksy- i demetylodabrafenibu w osoczu związanego z ekspozycją na lek większą o 40% u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w porównaniu z pacjentami w wieku < 75 lat.

Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym; masa ciała miała również wpływ na objętość dystrybucji po podaniu doustnym, jak też na klirens dystrybucyjny. Tych różnic farmakokinetycznych nie uznano za istotne klinicznie.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu innych ras na farmakokinetykę dabrafenibu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę dabrafenibu u pacjentów pediatrycznych.

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)	
Wskazanie	<p>Czerniak</p> <p>Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.</p> <p>Adjuwantowe leczenie czerniaka</p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.</p> <p>Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego. Nie należy zatem stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p>Pominięcie dawki</p> <p>W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin. W przypadku pominięcia dawki trametynibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, dawkę trametynibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.</p> <p>Modyfikacja dawki</p> <p>Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwi skuteczne dostosowanie dawki dobowej. Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. <i>cutaneous squamous cell carcinoma</i>, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka. Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie</p>

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

opanovać za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono w tabelach poniżej.

Zalecane zmniejszanie dawek:

Dawka	Dawka dabrafenibu Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem	Dawka trametynibu* Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem
Dawka początkowa	150 mg dwa razy na dobę	2 mg raz na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę	1,5 mg raz na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę	1 mg raz na dobę
3-cie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę	1 mg raz na dobę

Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z trametynibem. Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii trametynibem, patrz ChPL trametynibu, Dawkowanie i sposób podawania

Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych:

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia
Stopień 4	Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.

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

Gdy objawy niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowa-

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

niem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka dabrafenibu nie powinna być większa niż 150 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Gorączka

W przypadku monoterapii dabrafenibem oraz w skojarzeniu z trametynibem leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (wytyczne dotyczące modyfikowania dawki). Stosowanie trametynibu należy kontynuować w tej samej dawce. Należy wdrożyć leczenie lekami przeciwgorączkowymi, np. ibuprofenem lub acetaminofenem/paracetamolem. W przypadku, gdy leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie potrzeby leczyć zgodnie z lokalną praktyką. Po ustąpieniu gorączki podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki przeciwgorączkowej 1) w dawce tej samej wielkości lub 2) w dawce zmniejszonej o jeden poziom, jeśli gorączka jest nawracająca i (lub) towarzyszyły jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, niedociśnienie lub niewydolność nerek.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory

W przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oraz bezwzględnego zmniejszenia LVEF o $> 10\%$ w stosunku do wartości przed leczeniem oraz wartości frakcji wyrzutowej poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

W przypadku zgłoszenia przez pacjentów nowych zaburzeń widzenia, takich jak pogorszenie widzenia centralnego, widzenie niewyraźne lub utratę widzenia na dowolnym etapie leczenia skojarzonego dabrafenibu z trametynibem, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

dawki trametynybu w ChPL trametynybu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynybem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W przypadku pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynybem z podejrzeniem ILD lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub postępującymi objawami i wynikami badań obejmującymi kaszel, duszności, niedotlenienie, wysięk opłucnowy lub nacieki, będącymi w trakcie badań diagnostycznych, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynybu w ChPL trametynybu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynybem u pacjentów z ILD lub zapaleniem płuc.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynybem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, w związku z czym ekspozycja u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być zwiększona. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynybem.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Zgromadzono ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki dabrafenibu u pacjentów rasy żółtej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

Przeciwwskazania

Tafinlar przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu. Zaleca się przyjmowanie dawek dabrafenibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin między dawkami. Gdy dabrafenib i trametynib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu. Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed, lub minimum 2 godziny po posiłku. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dabrafenibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania trametynibu prezentowanymi w ChPL trametynibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL trametynibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem trametynibem, patrz ChPL trametynibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego, nie należy stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego.

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących dabrafenib z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza. Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu. Nowe nowotwory złośliwe. Gdy dabrafenib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem opisywano przypadki cuSCC (w tym rogowia kolczystokomórkowego). W badaniach klinicznych III fazy MEK115306 i MEK116513 u pacjentów z czerniakiem z przerzutami cuSCC występował odpowiednio u 10% (22/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii oraz u 18% (63/349) pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W łącznej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z czerniakiem z przerzutami i zaawansowanym NDRP cuSCC występował u 2% (13/641) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC w badaniu MEK115306 wynosiła 223 dni (w zakresie od 56 do 510 dni) w grupie przyjmującej leczenie skojarzone oraz 60 dni (w zakresie od 9 do 653 dni) w grupie przyjmującej dabrafenib w monoterapii. Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafeni-

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

bem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. Przypadki cuSCC należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie, a leczenie dabrafenibem, lub leczenie skojarzone dabrafenibu i trametynibu, należy kontynuować bez modyfikacji dawek. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali swojego lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

U pacjentów przyjmujących dabrafenib obserwowano w badaniach klinicznych przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W badaniach klinicznych z czerniakiem z przerzutami przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia dabrafenibem w monoterapii. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

W badaniach *in vitro* wykazano paradoksalną aktywację szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami kinaz MAP, przekazujących sygnały do komórek BRAF typu dzikiego z mutacjami RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra po ekspozycji na dabrafenib u pacjentów z mutacjami RAS. W badaniach klinicznych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych związanych z RAS, zarówno po zastosowaniu innych inhibitorów BRAF (przewlekła białaczka mielomonocytoza i rak kolczystokomórkowy w regionie głowy lub szyi w lokalizacji innej niż skóra), jak i po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii (gruczolakorak trzustki, gruczolakorak przewodów żółciowych) i dabrafenibu w skojarzeniu z inhibitorem MEK, trametynibem (rak jelita grubego, rak trzustki). Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane, zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy (u kobiet). W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi. Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie stwierdzonej nieprawidłowości należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego tęczęwki i zapalenie tęczęwki u pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się sku-

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

tecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka. Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) mogą wystąpić podczas stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED.

Gorączka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem podawanym w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie gorączki. U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii obserwowano ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia dabrafenibem w monoterapii. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe. Częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku leczenia skojarzonego. W badaniu klinicznym MEK115306 u pacjentów z czerniakiem z przerzutami gorączkę opisywano u 57% (119/209) pacjentów (z czego u 7% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia), w porównaniu z 33% (69/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii (z czego u 2% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia). W badaniu klinicznym II fazy, BRF113928 z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP częstość występowania i nasilenie gorączki były nieznacznie zwiększone, gdy dabrafenib stosowano w skojarzeniu z trametynibem (48%, z czego u 3% gorączka o 3. stopniu nasilenia) w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (39%, z czego u 2% gorączka o 3. stopniu nasilenia). W przypadku pacjentów z czerniakiem z przerzutami przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody. Leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (wytyczne dotyczące modyfikowania dawki). Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki przeciwgorączkowej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub paracetamolem. W przypadku gdy leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć stosowanie dabrafenibu od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powodował zmniejszenie LVEF. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii oraz u $\leq 1\%$ pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Obserwowane przypadki były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia i wdrożeniu postępowania objawowego. Obserwowano ziarniniakowe zapalenie nerek. W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kon-

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)

trolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny i jeśli jest to klinicznie uzasadnione, może zaistnieć potrzeba przerwania stosowania dabrafenibu. Nie badano stosowania dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trametynibem. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu. Jeśli dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Wysypka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem obserwowano wysypkę u około 25% pacjentów. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Zapalenie trzustki

U < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, w badaniach klinicznych z czerniakiem z przerzutami oraz u 4% pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w badaniu klinicznym z NDRP obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania dabrafenibu u pacjenta z czerniakiem i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania dabrafenibu w zmniejszonej dawce. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z

Opis komparatora - Tafinlar (dabrafenib)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.</p> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</p> <p>U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.</p> <p>Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib</p> <p>Dabrafenib jest substratem CYP2C8 i CYP3A4. W miarę możliwości należy unikać stosowania silnych induktorów tych enzymów, ponieważ środki takie mogą zmniejszać skuteczność dabrafenibu.</p> <p>Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze</p> <p>Dabrafenib jest induktorem enzymów metabolizujących, co może prowadzić do utraty skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Dlatego przy rozpoczynaniu leczenia dabrafenibem zasadnicze znaczenie ma przegląd stosowanych przez pacjenta leków. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów, jeżeli nie jest możliwe monitorowanie skuteczności i modyfikowanie dawek. Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z warfaryną powoduje zmniejszenie ekspozycji na warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i warfaryny oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie INR międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i>). Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z digoksyną może spowodować zmniejszenie ekspozycji na digoksynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i digoksyny (substratu transportera) oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie stężenia digoksyny.</p> <p>Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.</p>

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Tafinlar jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

10.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych

Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych (MZ 31/10/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powl., 20 mg, 63 szt.	1158.0, Kobimety-nib	25030,93	26282,48	26282,48	B.48.	bezpłatny	0 zł
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powl., 240 mg, 56 tabl. powl.	1108.0, Wemura-fenib	6761,88	7099,97	7099,97	B.48.	bezpłatny	0 zł
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1124.0, Ipilimu-mab	14462,94	15186,09	15186,09	B.59.	bezpłatny	0 zł
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml	1124.0, Ipilimu-mab	57851,76	60744,35	60744,35	B.59.	bezpłatny	0 zł
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1144.0, Niwolu-mab	6388,86	6708,30	6708,30	B.59.	bezpłatny	0 zł
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	1144.0, Niwolu-mab	2555,54	2683,32	2683,32	B.59.	bezpłatny	0 zł

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	B.59.	bezpłatny	0 zł
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.	1143.0, Pembrolizumab	8047,39	8449,76	8449,76	B.59.	bezpłatny	0 zł
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	21985,44	23084,71	23084,71	B.72.	bezpłatny	0 zł
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	5129,94	5386,44	5386,44	B.72.	bezpłatny	0 zł
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	32978,16	34627,07	34627,07	B.72.	bezpłatny	0 zł
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	7694,90	8079,65	8079,65	B.72.	bezpłatny	0 zł
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. (but.)	1157.0, Trametinib	6237,00	6548,85	6548,85	B.72.	bezpłatny	0 zł
Trametinibum	Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. (but.)	1157.0, Trametinib	24948,00	26195,40	26195,40	B.72.	bezpłatny	0 zł

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

10.6 Aktualnie obowiązujący program lekowy

10.6.1 B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)

Tabela 25. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry; 2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST; 4) wiek ≥ 18 lat; 5) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 6) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms; 7) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> ✓ liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; ✓ liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; ✓ liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; ✓ stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przeto- 	1. Wemurafenib i kobimetynib. <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p> <p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem aż do zakończenia leczenia.</p>	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) 10) elektrokardiogram (EKG) 11) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); 12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 13) badanie tomografii komputerowej głowy lub rezonansu magnetycznego głowy 14) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 15) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF V600*

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>czenie krwi/produktów krwiopochodnych);</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ x GGN (górną granicą normy); ✓ aktywność AST/ALT, fosfatazy zasadowej (ALP) $\leq 3,0$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby (lub do kości w przypadku ALP); ✓ stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leków Zelboraf i Cotellic określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>9) rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie > 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym</p> <p>10) wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, niekontrolowanej jaskry;</p> <p>11) brak istotnych obciążeń kardiologicznych: niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności krążenia NYHA≥ 2,</p> <p>12) frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$;</p> <p>13) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie</p> <p>14) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,</p> <p>15) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</p>		<p>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>17) ocena przedmiotowa całej skóry,</p> <p>18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych</p> <p>19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).</p> <p>20) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);</p> <p>4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>16) brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (<i>Common Toxicity Criteria</i>) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 4) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta; 6) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie. 		<p>elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf: co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Zelboraf i Cotellic, nie rzadziej niż co 8 tygodni; 6) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po miesiącu leczenia a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w razie wskazań klinicznych; 7) przed każdym cyklem leczenia pacjentów należy oceniać pod kątem nowych objawów dotyczących wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia. W przypadku ich wystąpienia, zalecane jest badanie okulistyczne; 8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co trzy 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 84 dni – ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 10-14 tygodni). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rzliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

10.6.2 B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)

Tabela 26. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu); 3) rozpoczęcie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <p>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: albumi-

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie);</p> <p>4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</p> <p>6) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;</p> <p>8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, c) liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, d) stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych), e) stężenie kreatyniny $\leq 2 \times$ GGN (górną granicą normy), f) aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i 	<p>mg.</p> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dawka całkowita w mg $\div 5$ mg/ml = objętość wlewu w ml. <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objętość wlewu w ml $\div 90$ minut = szybkość wlewu w ml/min. <p>Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; c) inhibitorem kinazy MEK. 	<p>ny, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, moczniak, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, kwas moczowy, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</p> <p>c) badanie ogólne moczu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia; 2) pomiar masy ciała; 3) pełne badanie przedmiotowe; 4) ocena sprawności w skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (zwią-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,</p> <p>g) stężenie bilirubiny ≤ 2 x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl).</p>		<p>zana i całkowita), wapń, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu), TSH i wolna T4,</p> <p>c) badanie ogólne moczu;</p> <p>6) ocena zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie – w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści – może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10.). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby według kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerywane.</p>		<p>Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane przed każdym podaniem leku. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych w fazie indukcji były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki ipilimumabu.</p>
<p>Kryteria immunologicznej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - irCR – całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórny oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji; 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udo-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<ul style="list-style-type: none"> - irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji; - irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD; - irPD – zwiększenie zaawansowania guza o $\geq 25\%$ względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórzną oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji. 		<p>stępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<p>Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.</p>		
<p>W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:</p>		
<p>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		

- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- 2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu ≥ 3 ;
- 3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.

Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia ≤ 1 a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:

- 1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- 2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia ≥ 4 z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		

- 3) aktywność AST lub ALT >8 GGN;
- 4) stężenie bilirubiny całkowitej > 5 GGN;
- 5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 4 ;
- 6) jakikolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia ≥ 2 , które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia ≤ 1 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;
- 2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- 3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;
- 4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);
- 5) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami – potwierdzoną chorobą zapalną jelit w wywiadzie (w tym – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), objawową chorobą

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>układową w wywiadzie (np. reumatoidalne zapalenie stawów, postępująca twardzina uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie naczyń), zaburzenia neuropatyczne pochodzenia autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo lub miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</p> <p>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</p> <p>8) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);</p> <p>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów</p> <p>10) chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem		

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1; 5) rozpoczynanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia; 6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Niwolumab lub pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; c) inhibitorem kinazy MEK. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) ocena obecności mutacji BRAF V600; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) elektrokardiogram (EKG); 9) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>7) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>8) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</p> <p>9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) liczba leukocytów $\geq 2000/\mu\text{L}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{L}$, c) liczba płytek $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$, d) stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dL}$ lub $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$ e) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ f) aktywność AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubiny bezpośredniej $\leq \text{GGN}$ u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \text{ GGN}$ <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>c) badanie ogólne moczu.</p> <p>2. Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki niwolumabu lub pembrolizumabu.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze) <ul style="list-style-type: none"> a) dla niwolumabu - po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; b) dla pembrolizumabu - przed upływem 12 tygodnia leczenia, następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 2) badania laboratoryjne dla pembrolizumabu co 6 – 12 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		

2. Określenie czasu leczenia w programie

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

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby;
- 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem;
- 4) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosteroidów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;
- 5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;
- 6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub niwolumabu;

- liczbą płytek,
- b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
 - c) badanie ogólne moczu..
- 3) badania laboratoryjne dla niwolumabu co 4-12 tygodni:
 - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
 - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
 - c) badanie ogólne moczu..
 - 4) Ocena działań niepożądanych.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		

- 7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu (w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;
- 8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:
 - a) zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,
 - b) zapalenie jelita grubego stopnia 4,
 - c) zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,
 - d) zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze:
 - i. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,
 - ii. u pacjentów z przerzutami do wątroby , którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem (stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej;
- 9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;
- 10) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		

leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;

11) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

10.6.3 B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka; 2) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST; 4) wiek \geq 18 lat; 5) sprawność w stopniu 0-1wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz 	1. Dabrafenib i trametynib <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu reakcji niepożądanych można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p>	1. Badania przed włączeniem leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej 5) oznaczenia stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu); 11) elektrokardiogram (EKG);

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przerzuty do OUN stabilne przez ≥ 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG < 500 ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dabrafenib i trametynib, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie KKCz); stężenie kreatyniny $< 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy); - aktywność AST/ALT $< 2,5 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $< 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby - stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania leków określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenib i trametynib;</p> <p>10) brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie;</p>	<p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.</p>	<p>12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>15) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;</p> <p>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>17) ocena przedmiotowa całej skóry;</p> <p>18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;</p> <p>19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).</p> <p>20) Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>21) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 8-10 tygodni;</p> <p>22) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-10 tygodni;</p> <p>23) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, doku-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii;</p> <p>12) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;</p> <p>13) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>14) Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby ;</p> <p>15) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>16) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;</p> <p>17) nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;</p> <p>18) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>19) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;</p> <p>20) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie</p>		<p>mentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>24) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);</p> <p>25) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawek u wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczyć stężenie we krwi elektrolitów (sód, potas, wapń, magnez). Dalsze monitorowanie jest zalecane w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co miesiąc w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie, co 3 miesiące lub częściej, odpowiednio do wskazań klinicznych.;</p> <p>26) badania morfologii i biochemii krwi (morfologia z rozmazem, stężenie we krwi glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, amylazy, fosfatazy zasadowej, kreatyniny, mocznika, bilirubiny, AST, ALT) co 8-10 tygodni;</p> <p>27) pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;</p> <p>28) badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>29) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 8-10 tygodni).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo- rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

10.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).....	140
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B.72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (MZ 31/10/2018).....	151
Tabela 28. ██████████.....	155

Spis ilustracji

Schemat 1. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (Rutkowski 2017).	36
Schemat 2. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III z obecnością mutacji BRAF (Rutkowski 2017).	37

Piśmiennictwo

- AOTMiT 181/2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) w wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43). Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4351.27.2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, 14.10.2016.
Dostępne online pod adresem:
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_\[kobimetynib\]_2016_10_14_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_[kobimetynib]_2016_10_14_BIP.pdf)
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Arrangoiz 2016** Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Juarez MM, Paquentin EM, Luque de Leon E. Melanoma Review: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Staging. Journal of Cancer Treatment and Research. 2016;4(1):1-15.
- Askew 2009** Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. Value Health. 2009c;12(8):1144-50.
- AWB EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018 r.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Encorafenib with binimetinib (Braftovi™) with (Mektovi®). Reference No. 3815.
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3815>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Beutel 2015** Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, Blettner M, Brähler E, Emrich K, Friedrich-Mai P, Imruck BH, Weyer V, Zeissig SR. Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: a register-based cohort study. PLoS One. 2015;10(1):e0116440.
- BIA Cotellic® 2016** MAHTA. Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2016. Dostęp online:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AW/181_AW_OT_4351_27_Cotellic_BIA_1_1_14_10_216.pdf, data dostępu: 08.11.2018.
- BIA Tafinlar®, Mekinist® 2016** HealthQuest. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2015. Dostęp online:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AW/115_AW_OT_4351_19_TAF+MEK_czerniak_BIA_08.07.2016.pdf, data dostępu: 08.11.2018.
- ChPL Braftovi 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi.
- ChPL Cotellic 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic.
- ChPL Mekinist 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist.

- ChPL Mektovi 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi.
- ChPL Tafinlar 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar.
- ChPL Zelboraf 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf.
- Cormier 2008** Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, Kim K, Webster K, Cella D, Palmer JL. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer*. 2008;112(10):2249-57.
- Czarnecka 2018** Czarnecka AM, Rutkowski P. Jak wykorzystać pełen potencjał leczenia niwolumabem i bezpiecznie stosować? *Onkologia w praktyce klinicznej – edukacja*. 2018;4(4):1-6.
- Dummer 2018** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C15, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615.
- Elder 2016** Elder DE. Melanoma progression. *Pathology*. 2016; 48(2):147-154.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5
- EncoBini BIA 2018** Analiza wpływu na budżet. BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 u dorosłych pacjentów. Aestimo, Kraków 2018.
- EPAR Braftovi 2018** EMA. EMA/CHMP/554696/2018. Assessment report. Braftovi.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- 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;26(Suppl 5):126-132.
- ESMO 2016** ESMO. eUpdate - Cutaneous Melanoma Treatment Recommendations. Published: 19 September 2016.
Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Farr 2017** Farr AM, Zhao Z, Song X, Barber B, Ivanov B, Novich M. Medical Costs by Disease Stage in Medicare Patients with Metastatic Melanoma. *Journal of Cancer Therapy* 2017; 8: 913-923.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007
- Garbe 2016** Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; 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;63:201-217.
- Grange 2017** Grange F, Mohr P, Harries M, Ehness R, Benjamin L, Siakpere O, Barth J, Stapelkamp C, Pfersch S, McLeod LD, Kaye JA, Wolowacz S, Kontoudis I. Economic burden of advanced mela-

- noma in France, Germany and the UK: a retrospective observational study (Melanoma Burden-of-Illness Study). *Melanoma Res.* 2017;27(6):607-618.
- Hanly 2015** Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2015;136(4):E136-45.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- HSC 2014** Horizon Scanning Centre. Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAFV600 mutation positive, unresectable, locally advanced or metastatic melanoma – first line. Dostęp online: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2641.459fdcd9.VemurafenibandCobimetinib_July2014.pdf, data dostępu: 08.11.2018.
- ICD-10** Międzynarodowy Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizjadziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. World Health Organization.
- IQVIA 2018** IQVIA. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę. 2018.
- Jones 2015** Jones C, Clapton G, Zhao Z, Barber B, Saltman D, Corrie P. Unmet clinical needs in the management of advanced melanoma: findings from a survey of oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015;24(6):867-72.
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung carcinoma. *Health Qual Life Outcomes.* 2016; 14: 60.
- Koseła 2011** Koseła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEKw terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7(5): 246–253.
- Kotapati 2011** Kotapati S, Francis S, Sherrill B. Health related quality of life (HRQL) of patients receiving ipilimumab with dacarbazine as first-line treatment for unresectable stage III/IV melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2011; 24(5):1037.
- KRN 2018** Krajowy rejestr nowotworów. Czerniak skóry (C43). Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- KRN 2018a** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Krzemieniecki 2018** Krzemieniecki K. Wybrane nowotwory. W: Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018.
- Long 2016** Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016;27(10):1940-6.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012;2:41-47.
- Malkhasyan 2017** Malkhasyan KA, Zakharia Y, Milhem M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: A review of the literature. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017;30(6):511-520.
- Michalska-Jakubus 2006** Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza irokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2006; 2: 45-53.

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 31/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Sprostowanie błędu w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 31.10.2018.
- NCCN 1.2019** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2019. Cutaneous Melanoma.
- NICE 2015** NICE guideline [NG14]. Melanoma: assessment and management. Published date: July 2015. Dostępne online pod adresem :<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>
Data ostatniego dostępu : 21 listopada 2018 r.
- NICE 2018** NICE pathway. Systemic anticancer treatment for stage IV melanoma. Dostępne online pod adresem :
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/melanoma#path=view%3A/pathways/melanoma/systemic-anticancer-treatment-for-stage-iv-melanoma.xml&content=view-node%3Anodes-targeted-therapy-for-BRAF-v600-positive-melanoma>
Data ostatniego dostępu : 21 listopada 2018 r.
- NICE 2018a** NICE Guidance Encorafenib with binimetinib for treating advanced (unresectable or metastatic) BRAF V600 mutation-positive melanoma [ID923].In development [GID-TA10217]. Dostępne online pod adresem :
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10217>
Data ostatniego dostępu : 21 listopada 2018 r.
- PBAC 2018** PBAC Meeting Agenda. Agenda for the November 2018 PBAC Meeting. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/november-2018-pbac-meeting>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Rutkowski 2013** Rutkowski P, Wysocki PJ. Czerniaki skóry. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocha E, Świtaj W, Kozak K, Fijuth J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2017;13: 241–258.
- Rutkowski 2017a** Rutkowski P, Świtaj T. Treatment of BRAF+ melanoma in light of current drug programs. *Oncol Clin Pract* 2017; 13(6): 275–280.
- S3-Leitlinie 2018** Leitlinienprogramm Onkologie. S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanomas. Langversion. Version 3.1 – Juli 2018. AWMF-Register-ummer: 032/024OL. Dostępne online pod adresem: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Schadendorf 2017** Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer*. 2017;82:80-91.

- SIGN 2017** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146. Cutaneous melanoma. January 2017.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.sign.ac.uk/sign-146-melanoma.html>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Silva Michels 2013** Silva Michels FA, Rosario Dias de Oliveira Latore M, Socorro Maciel M. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. Rev. bras. epidemiol. vol.16 no.2 São Paulo June 2013.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. Encorafenib (Braftovi). SMC ID: SMC2145.
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenibplusbinimetinib-braftoviplusmektovi-full-submission-smc2145/>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.
- Vouk 2016** Vouk K, Benter U, Amonkar MM, Marocco A, Stapelkamp C, Pfersch S, Benjamin L. Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries. J Med Econ. 2016;19(9):900-12.
- Zaleśna 2016** Zaleśna I, Hartman ML, Czyż M. Znaczenie mutacji BRAF dla progresji i terapii czerniaka, raka brodawkowatego tarczycy i raka jelita grubego. Postepy Hig Med Dosw 2016; 70: 471-488.
- ZUS 2018** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny.
Dostępne online pod adresem: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>
Data ostatniego dostępu: 21 listopada 2018 r.