



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące zmian w programach lekowych:
B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43),
B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią
dabrafenibem i trametynibem oraz B.59 Leczenie
czerniaka skóry lub błon śluzowych celem ich złączenia
w jeden program lekowy: B.59 Leczenie czerniaka skóry
lub błon śluzowych (ICD-10 C43)**

Opracowanie nr: WS.4320.9.2019

Data ukończenia: 25 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	<i>The Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
AJCC	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
ALP	fosfataza zasadowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BAP1	jądrowy enzym deubikwitynujących
BRAF V600E / V600K	fragment genomu ludzkiego, gen BRAF w kodonie V600E / V600K
BRAFi	inhibitory BRAF
CASH	<i>Color, Architecture, Symmetry, Homogeneity</i> , algorytm stosowany w analizie dermoskopowej zmian skórnych
CD4	białko powierzchniowe należące do grupy białek immunoglobulinopodobnych; jeden z koreceptorów receptora limfocytów T
CDKN2A	inhibitor kinaz cyklinozależnych (CDK4 i CDK6); bierze udział w procesie sterowania cyklem życiowym komórki
CDK4	kinaza cyklinozależna, bierze udział w procesie sterowania cyklem życiowym komórki
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>confidence interval</i> , przedział ufności
c-KIT	receptor o aktywności kinazy tyrozynowej
CLND	<i>completion lymph node dissection</i> , uzupełniająca limfadenektomia
COB	kobimetynib
CPK	kinaza fosfokreatynowa
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i> , kryteria toksyczności
CTC-AE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
ctDNA	<i>circulating tumor DNA</i> , krążące DNA nowotworowe
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> , białko powierzchniowe limfocytów T, stanowi sygnał ujemnego sprzężenia zwrotnego w swoistej odpowiedzi odpornościowej, nie dopuszczając do jej nadmiernego rozwoju
cuSCC	<i>cutaneous squamous cell carcinoma</i> , rak kolczystokomórkowy skóry
DAB	dabrafenib
DCR	<i>disease control rate</i> , wskaźnik kontroli choroby
DNA	kwasek deoksyrybonukleinowy
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	elektrokardiografia
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinases</i> , grupa kinaz odpowiadających za regulację proliferacji i różnicowania komórek
FAM-M	<i>familial atypical mole and melanoma syndrome</i> , rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
FDG PET/CT	pozytronowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy
GEP	profilowanie ekspresji genów

GGN	górna granica normy
HR	hazard względny
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life, jakość życia związana ze zdrowiem</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ILD	choroba śródmiąższowa płuc
KIT	gen kodujący białko c-Kit
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LLN	<i>lower limit of normal</i> , dolna granica normy
LM	czerniak z plamy soczewicowatej
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MAPK	kinazy aktywowane mitogenami
MEK	komponent szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi
MEKi	inhibitor MEK
MITF	<i>microphthalmia transcription factor</i> , czynnik transkrypcyjny
MRI lub MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NED	<i>no evidence of disease</i> , brak objawów choroby
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>The National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRAS	białko z rodziny RAS
NYHA	<i>The New York Heart Association</i>
ORR	<i>overall response rate</i> , całkowity odsetek odpowiedzi (ogólna odpowiedź na leczenie)
OS	przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PCRS	<i>The Primary Care Reimbursement Service</i> , część irlandzkiego systemu <i>The Health & Safety Executive</i>
PD1	disulfidoizomeraza białek
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	przeżycie wolne od progresji
PHARMA	<i>The Pharmaceutical Management Agency</i> , nowozelandzka agencja farmaceutyczna
PL	program lekowy
PTACK	<i>The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość
QT	odstęp QT: fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, czas jego trwania i morfologia zapisu odpowiada depolaryzacji i repolaryzacji mięśniówki komór

QTc	skorygowany odstęp QT
RAS	białko uczestniczące w szlakach transdukcji sygnału w komórce
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> , kryteria oceny odpowiedzi na leczenie
RPED	oddzielenie się nabłonka barwnikowego siatkówki
RSS	<i>Risk Sharing Schemes</i> , schematy podziału ryzyka
RTG	rentgenografia
RVO	niedrożność naczyń żylnych siatkówki
RTH	radioterapia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SLNB	biopsja węzła wartowniczego
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SRS	<i>stereotactic radiosurgery</i> , radiochirurgia stereotaktyczna
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TERT	białko wpływające na długość telomerów, chroni materiał genetyczny i odgrywa rolę w procesie starzenia się komórek
CT lub TK	tomografia komputerowa
TRAM	trametynib
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510)
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VEM	wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o opracowaniu	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Zakres oceny	8
2.2. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego	8
3. Problem zdrowotny	17
4. Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL).....	20
5. Opinie ekspertów.....	26
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	28
7. Dowody naukowe w ramach strategii wyszukiwania	42
8. Rozwiązania międzynarodowe.....	52
9. Analiza finansowania przedmiotowych programów lekowych	59
10. Dane NFZ w zakresie przedmiotowych programów lekowych	62
11. Podsumowanie	64
12. Piśmiennictwo	80
13. Załączniki	83

1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	11.09.2019
i znak pisma zlecającego	PLR.4604.1080.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
Program lekowy B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oceniane technologie medyczne:

Terapie skojarzone z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu oraz dabrafenibu i trametynibu

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)
-

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10 września 2019 r., znak PLR.4604.1080.2019.PB (data wpływu do AOTMiT: 11.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, oceniających zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowych opisach programów lekowych [B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)]. Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programach lekowych: B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) polegających na złączeniu ww. programów w jeden program lekowy B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) wraz z ujednoczeniem kryteriów wejścia oraz wyjścia i monitorowania terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu a także dabrafenibu i trametynibu [Zal 1].

W dniu 12 września 2019 r. ww. pismo zostało zadekretowane przez Prezesa Agencji na Wydział Oceny Technologii Medycznych oraz Biuro Prezesa. W związku z dużą liczbą zleceń MZ w trybie pilnym, jak również ograniczonymi zasobami pracowniczymi, w dniu 16 września 2019 r. przedmiotowe zlecenie przekazano do Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej – Zespołu Zamiejscowego ds. analitycznych w Krakowie z prośbą o rozpoczęcie prac analitycznych w przedmiotowym zakresie.

W załączeniu przekazane zostały zapisy nowego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [Zal 2].

2.1. Zakres oceny

Ze względu na ograniczony czas, jaki Agencja otrzymała na przygotowanie materiałów analitycznych i dokonanie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowych programach lekowych w zakresie leczenia czerniaka skóry terapią skojarzoną, zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej oraz charakterystyk produktów leczniczych z substancjami czynnymi wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib i trametynib w danym wskazaniu. Odniesiono się również do badań klinicznych uwzględnionych w ramach procedury rejestracyjnej leków z ww. substancjami czynnymi oraz opinii eksperckich w ramach dotychczasowych analiz weryfikacyjnych w danym wskazaniu z zastosowaniem ww. substancji czynnych. Dodatkowo przedstawiono informacje pozyskane z NFZ nt. przedmiotowych programów, informacje nt. finansowania ww. produktów leczniczych oraz sytuacji międzynarodowej w zakresie ich finansowania w przedmiotowym wskazaniu.

W rozdziale poniżej przedstawiono zmiany zapisów wprowadzonych do programu B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

2.2. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

W ramach połączenia programów lekowych B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w jeden program lekowy tj. B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” stosowane są leki ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, wemurafenib i kobimetynib, dabrafenib i trametynib. Proponowane zmiany dotyczą jedynie terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem oraz dabrafenibem i trametynibem.

W poniższej tabeli zaznaczono i skomentowano proponowane zmiany.

Tabela 1. Zestawienie aktualnych programów lekowych (B.48 i B.72) oraz proponowanych treści w ramach jednego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
Kryteria kwalifikacji			
rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry	rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka	rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry	W ramach programu B.59 uwzględniono kryteria z programu B.48 w zakresie stopień III (w programie B.72 wskazano stopień IIIC).
potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;	potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;	potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST ¹	zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST	zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST	
wiek ≥ 18 lat	wiek ≥ 18 lat	wiek ≥ 18 lat	
brak zapisu	sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;	sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;	Przyjęto kryteria programu B.72 (w B.48 nie uwzględniono stopnia sprawności).
brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;	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 przerzuty do OUN stabilne przez ≥ 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej;	brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48.
wie kość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;	wie kość odstępu QTc w badaniu EKG < 500 ms;	wie kość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;	Przyjęto wartość z programu B.48 (≤ 500 ms)
wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:	wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Lecznicznych dabrafenib i trametynib, a w	wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	W programie B59 ogólne warunki dotyczące wyników, bez wyszczególnienia poziomu poszczególnych parametrów.

¹ Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
<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 krwi/produktów krwiopochodnych); - stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ x GGN (górna granica 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>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 $< 1,5$ x GGN (górna granica normy); - aktywność AST/ALT $< 2,5$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i < 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby - stężenie bilirubiny $< 1,5$ x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); 		
brak przeciwwskazań do stosowania leków Zelboraf i Cotelic określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych	brak przeciwwskazań do stosowania leków określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenib i trametin b;	brak przeciwwskazań do leczenia określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie > 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym	brak zapisu.	brak zapisu	Pominięto kryteria z programu B48.
<p>wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, niekontrolowanej jaskry;</p> <p>brak istotnych obciążeń kardiologicznych: niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności krążenia NYHA≥ 2,</p> <p>frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$;</p> <p>brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie</p>	brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie;	brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie	Przyjęto ogólne kryteria dot. schorzeń towarzyszących (analogicznie do programu B72)
Brak zapisu.	wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii;	wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii;	Przyjęto kryteria z programu B72 (w programie B48 nie uwzględnione)

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,	wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;	wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek	wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.	wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek	
brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF	Brak zapisu.	Brak zapisu	Nie uwzględniono kryterium z programu B48.
Określenie czasu trwania terapii			
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Podtrzymano wnioski z obu programów lekowych.
Kryteria wyłączenia			
Progresja choroby;	Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby	Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby	Przyjęto literalnie kryterium z programu B72
utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;	utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;	utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
Brak zapisu	toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);	Brak zapisu, bo zapis wyżej jest wystarczający	Uznano, że kryterium o „nieakceptowalnej toksyczności powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry” jest wystarczające.
pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;	brak zapisu	brak zapisu	Nie uwzględniono kryterium z programu B48
Brak zapisu	obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	Przyjęto literalnie kryterium z programu B72

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;	pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;	pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;	nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;	nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;	
rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.	rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie	rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie	
Dawkowanie			
<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>	<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> <p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.</p>	Brak zmian. Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.	Brak zmian. Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu			
histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;	histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;	histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
ocena obecności mutacji BRAF V600;	ocena obecności mutacji BRAF V600;	ocena obecności mutacji BRAF V600;	
morfologia krwi z rozmazem;	morfologia krwi z rozmazem;	morfologia krwi z rozmazem;	
oznaczenia stężenia kreatyniny;	oznaczenia stężenia kreatyniny;	oznaczenia stężenia kreatyniny;	

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
oznaczenie stężenia bilirubiny;	oznaczenie stężenia bilirubiny;	oznaczenie stężenia bilirubiny;	
oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	
Brak zapisu.	oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej	oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72.
oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;	oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;	Brak zapisu (nie ma uzasadnienia)	W programie B59 nie uwzględniono kryterium z programów B48 i B72 w zakresie oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej bez uzasadnienia.
oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu)	oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);	oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
elektrokardiogram (EKG)	elektrokardiogram (EKG);	elektrokardiogram (EKG);	
ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);	Brak zapisu.	ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48
test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
badanie tomografii komputerowej głowy lub rezonansu magnetycznego głowy	badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;	badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;	Przyjęto literalnie kryterium z programu B72
badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy	badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;	badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;	
badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans	

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;	magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;	magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;	
ocena przedmiotowa całej skóry,	ocena przedmiotowa całej skóry;	ocena przedmiotowa całej skóry;	
badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych	badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;	badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;	
badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).	badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).	badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).	
badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka	Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.	Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.	
Monitorowanie leczenia			
badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych;	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 8-10 tygodni;	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych	Przyjęto literalnie kryterium z programu B48
Brak zapisu.	badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-10 tygodni;	badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-12 tygodni	W programie B59 uwzględniono kryterium z programu B72 ze zmianą częstotliwości wykonywania badania (TK lub RM)
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;	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;	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;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
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);	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)	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);	Przyjęto literalnie kryterium z programu B48

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
<p>elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia 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>	<p>przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawek w 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>elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego po miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania</p>	<p>Przyjęte stanowisko łączy kryteria z programu B.48 i B.72.</p>
<p>badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Zelboraf i Cotellic, nie rzadziej niż co 8 tygodni;</p>	<p>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>badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów nie rzadziej niż co 8-10 tygodni;</p>	<p>Analogiczne kryterium jak w programie B48 ze zmianą częstotliwości.</p>
<p>Brak zapisu.</p>	<p>pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;</p>	<p>pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;</p>	<p>Przyjęto literalnie kryterium z programu B72</p>
<p>ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po miesiącu leczenia a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w razie wskazań klinicznych;</p>	<p>Brak zapisu.</p>	<p>ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych</p>	<p>Zawężono opis badania z programu B48 (brak podania informacji o czasie wykonania badania)</p>
<p>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;</p>	<p>badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań;</p>	<p>badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań;</p>	<p>Przyjęto literalnie kryterium z programu B72</p>
<p>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>	<p>badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 8-10 tygodni).</p>	<p>badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co 10-14 tygodni)</p>	<p>Analogiczne kryterium jak w programie B72 ze zmianą częstotliwości</p>
<p>Monitorowanie programu</p>			

Obecny zapis w programie B.48	Obecny zapis w programie B.72	Proponowana zmiana w ramach programu B.59	Komentarz do zmiany
1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.
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;	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;	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.	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.	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.	

3. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 - czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

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

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

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn). W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). W podręczniku Szczeklika 2017² wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. W Polsce wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980-2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet.

Etiologia i patogeneza

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

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka należą:

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

² Szczeklika, A., Gajewski, P. (2017). *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Kraków: Medycyna Praktyczna

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

Obraz kliniczny

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

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

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.

Diagnostyka

Elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu. Zalecanym badaniem stosowanym we wstępnej diagnostyce jest dermoskopia (dermatoskopia) lub wideodermoskopia. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Do technik dermoskopowych należą: trypunktowa skala dermoskopowa, metoda dermoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala 7-punktowa, metoda Menziesa lub algorytm CASH (*color, architecture, symmetry, homogeneity*). Powyższe systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, takich jak m.in.: skóra dłoni i stóp, owłosiona skóra głowy. W takich

przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest badanie histopatologiczne całej wyciętej zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania. W celu oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). Biopsję węzłów wartowniczych powinno się przeprowadzić po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej. Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne.

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania pierwotnego czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej), zdjęcie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych należy rozważyć badania tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography-computed tomography*, PET-TK).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie operacyjne

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

Terapia wspomagająca

Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. W wytycznych Rutkowski 2017 odniesiono się natomiast do wyników ostatnio opublikowanych badań klinicznych nad zastosowaniem w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

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

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

Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego wymienia się:

1. Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, która polega na dotętniczym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda ta wykorzystywana jest w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów in-transit (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. Chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).
3. Immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie:
 - a. Immunoterapia ipilimumabem, czyli ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i zwiększającym przez to

- aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu;
- b. Immunoterapia niwolumabem i pembrolizumabem, czyli monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora;
 - c. Terapia lekami selektywnie blokującymi BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.
4. Wycięcie przerzutów odległych czerniaka, rozważane w szczególnych przypadkach (gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies.).

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

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. Zgodnie z najnowszą, 8. edycją klasyfikacji AJCC, odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynosi: stopień I-98%, II-90%, III-77%.

Natomiast w obrębie III stopnia zaawansowania choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 93% w przypadku pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIA, 83% dla stopnia IIIB, 69% dla stopnia IIIC i 32% dla stopnia IIID. AJCC nie podaje aktualnych danych dla przeżycia w stopniu IV. Starsze dane (Koseła 2011³) wskazują na 5-letnie przeżycie w stadium uogólnienia wynoszące 5-10%.

Źródła: Szczeklik 2017, Koseła 2011, KRN Czerniak skóry (C43⁴), Gershenwald 2017⁵

4. Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL)

Zgodnie z aktualnymi ChPL wnioskowanych technologii, w ramach programów lekowych łączących terapię skojarzoną wemurafenibem (*Zelboraf*®, Roche Pharma AG) i kobimetynibem (*Cotellic*®, Roche Pharma AG) oraz dabrafenibem (*Tafinlar*®, Novartis) i trametynibem (*Mekinist*®, Novartis Europharm), stosowane są one we wskazaniach przedstawionych w tabeli poniżej.

Trzeba podkreślić, że zarówno terapia kobimetynibem w skojarzeniu z wemurafenibem, jak i terapia dabrafenibem i trametynibem znajdują zastosowanie u pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub

³ Koseła, H., Świtaj, T., & Rutkowski, P. (2011). Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 7(5), 246-253.

⁴ Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/>, dostęp z 16.09.2019

⁵ Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., ... & Haydu, L. E. (2017). Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 472-492.

przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Natomiast w przypadku terapii adjuwantowej trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem dodatkowym wskazaniem jest czerniak z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, ale po całkowitej resekcji.

Tabela 2. Wskazania do zastosowania wnioskowanych technologii zgodnie z ChPL

Lek i substancja czynna	Wskazania
Zelboraf® (<i>wemurafenib</i>)	W monoterapii u dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.
Cotellic® (<i>kobimetynib</i>)	W skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF.
Tafinlar® (<i>dabrafenib</i>)	W monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600
	W skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.
	W skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600.
Mekinist® (<i>trametynib</i>)	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.
	W skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.
	W skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Źródło: ChPL Zelboraf®, Cotellic®, Tafinlar®, Mekinist®

Tabela 3. Informacje na temat dawkowania, sposobu podawania oraz czasu leczenia substancjami uwzględnionymi w analizie na podstawie aktualnych ChPL

Lek i substancja czynna	Dawkowanie i sposób podawania oraz czas trwania leczenia
Zelboraf® (<i>wemurafenib</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT (zmniejszenie dawki produktu, chwilowe przerwanie i/lub zakończenie). Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.
Cotellic® (<i>kobimetynib</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie produktem Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka produktu Cotellic® to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę (przyjmowany w cyklach 28-dniowych, każdy kolejny cykl powinien rozpocząć się po zakończeniu 7-dniowej przerwy w leczeniu). Dawkowanie wemurafenibu zgodnie z jego ChPL. Leczenie powinno być prowadzone do czasu, w którym pacjent przestanie odnosić korzyść z leczenia lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. 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.
Tafinlar® (<i>dabrafenib</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. 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). 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. Dawkowanie trametynibu zgodnie z jego ChPL. Leczenie do czasu występowania korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

	<ul style="list-style-type: none"> W adjuwantowym leczeniu czerniaka – 12 miesięcy pod warunkiem braku nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania toksyczności.
Mekinist® (<i>trametynib</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka trametyn bu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafen bem. Dawkowanie dabrafenibu zgodnie z jego ChPL. Leczenie do czasu występowania korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności W adjuwantowym leczeniu czerniaka – 12 miesięcy pod warunkiem braku nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania toksyczności.

Źródło: ChPL Zelboraf®, Cotellic®, Tafinlar®, Mekinist®

Tabela 4. Informacje na temat kryteriów wejścia i wyjścia w przypadku programów lekowych z zastosowaniem wnioskowanych technologii opracowane na podstawie ChPL

Lek i substancja czynna	Kryteria wejścia i wyjścia z terapii
Zelboraf® (<i>wemurafenib</i>)	<p><u>Kryteria wejścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby dorosłe. Ocena obecności mutacji BRAF V600 w guzie nowotworowym za pomocą zwalidowanego testu. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu). Zaleca się przed rozpoczęciem leczenia poddać wszystkich pacjentów ocenie dermatologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, które obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych. Należy wykonywać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet). Należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem wemurafenibu u pacjentów z uprzednio występującymi lub współistniejącymi nowotworami związanymi z mutacją RAS. Należy sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia i monitorować w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy zachować ostrożność stosując wemurafenib jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią. <p><u>Kryterium wyjścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z typem mutacji wild type BRAF. Nie należy stosować wemurafen bu u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF. 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. Wemurafenibu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba, że prawdopodobne korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu. Nie należy stosować leku, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zelboraf®. Trzecie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po drugim zmniejszeniu dawki (Intensywność klinicznych działań niepożądanych klasyfikowana według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE), należy zakończyć leczenie. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleca to lekarz.
Cotellic® (<i>kobimetynib</i>)	<p><u>Kryterium wejścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby dorosłe Ocena obecności mutacji BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu.

	<ul style="list-style-type: none">• Podczas każdej wizyty ocena wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia, w przypadku nowych objawów lub nasilenia objawów zalecane badanie okulistyczne (z przyp. analityka: uwaga do monitorowania terapii)• Pomiar LVEF przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia wartości wyjściowych.• Monitorowanie wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby (aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej (ALP)) przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.• Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CPK) i stężenie kreatyniny w surowicy. <p><u>Kryterium wyjścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Przeciwwskazaniem stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.• Produktu Cotellic nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne oraz pod warunkiem dokładnego rozważenia korzyści dla matki i ryzyka dla płodu.• 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.• Ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Cotellic w skojarzeniu z wemurafenibem u pacjentów, u których stwierdzono progresję w czasie poprzedniego leczenia BRAFi.• Jeśli rozpoznana zostanie retinopatia surowicza, należy przerwać leczenie produktem.• 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.• Należy rozważyć zaprzestanie stosowania kobimetynibu przy wystąpieniu (trzecim) stopnia 2 (nie tolerowane) lub stopnia 3/4 nasilenia klinicznych zdarzeń niepożądanych według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE).• Przyjmowanie leku tak długo, jak zaleca to lekarz.
Tafinlar® (dabrafenib)	<p><u>Kryterium wejścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Osoby dorosłe.• Ocena obecności mutacji BRAF V600 w guzie nowotworowym za pomocą zwalidowanego testu.• Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem.• 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.• Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane, zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy.• W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi i badanie parametrów biochemicznych krwi.• Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym.• Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi i dokonać oceny pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.• Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dabrafenibem oraz przez 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki trametynbu przyjmowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.• Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. <p><u>Kryterium wyjścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci z czerniakiem z genem BRAF typu dz kiego.• Wystąpienie objawów toksyczności związanych z leczeniem dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem skutkuje zmniejszeniem dawki obu leków, okresowym przerwaniem leczenia lub odstawieniem leków na stałe [modyfikacje dawkowania lub wykluczenia z terapii są konieczne w przypadku 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); szczegółowe informacje – ChPL Tafinlar®];• Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby.

	<ul style="list-style-type: none"> Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych ocenianych według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (CTC-AE). Wystąpienie objawów toksyczności związanych z leczeniem, Należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafen bem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej. Nie należy podawać dabrafen b kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie dabrafenibem. Decyzję o zaprzestaniu leczenia może podjąć lekarz.
Mekinist® (trametynib)	<p><u>Kryteria wejścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby dorosłe. Ocena obecności mutacji BRAF V600 w guzie nowotworowym za pomocą zwalidowanego testu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi i dokonać oceny pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia trametynibem oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. <p><u>Kryterium wyjścia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (RVO) w wywiadzie. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafen bem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania trametynibu przy wystąpieniu stopnia 4 nasilenia klinicznych zdarzeń niepożądanych według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTC-AE). Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz.

Źródło: ChPL Zelboraf®, Cotellic®, Tafinlar®, Mekinist®

Tabela 5. Informacje dot. badań diagnostycznych i monitorowania leczenia z zastosowaniem wnioskowanych technologii opracowane na podstawie ChPL

Lek i substancja czynna	Badania diagnostyczne oraz monitorowanie leczenia
Zelboraf® (wemurafenib)	<ul style="list-style-type: none"> Należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu) po 1. miesiącu leczenia i po zmianie dawkowania. 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 Należy skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia) Należy wykonać rutynową ocenę dermatologiczną w trakcie leczenia. Należy kontrolować pacjenta celem wykrycia cuSCC (Rak kolczystokomórkowy skóry) co miesiąc w czasie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu lub do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Należy wykonać badanie głowy i szyi, obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych co 3 miesiące w trakcie leczenia. Należy wykonać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) co 6 miesięcy w trakcie leczenia

	<ul style="list-style-type: none"> Po zakończeniu leczenia, lub gdy istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet). Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny co miesiąc w trakcie leczenia, lub częściej, jeżeli istnieją wskazania kliniczne Należy monitorować stężenie kreatyniny w osoczu w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi Należy wykonać badanie EKG u pacjentów co miesiąc, przez pierwsze trzy miesiące leczenia. Pacjentów należy rutynowo obserwować w celu wykrycia reakcji ocznych.
Cotellic® (kobimetynib)	<ul style="list-style-type: none"> Podczas każdej wizyty ocena wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia, w przypadku nowych objawów lub nasilenia objawów zalecane badanie okulistyczne. Należy dokonać pomiaru LVEF po pierwszym miesiącu leczenia i przynajmniej co 3 miesiące, lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do zakończenia leczenia. Należy monitorować wartości parametrów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby (aminotransferazy alaninowej (AIAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej (ALP)) raz w miesiącu podczas leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych. Należy monitorować aktywność CPK i stężenie kreatyniny w surowicy, co miesiąc podczas leczenia lub w zależności od wskazań klinicznych.
Tafinlar® (dabrafenib)	<ul style="list-style-type: none"> Badanie skóry co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC (Rak kolczystokomórkowy skóry). Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenbu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W trakcie leczenia obserwacja zgodna ze wskazaniami klinicznymi może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (TK) 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. W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi i badanie parametrów biochemicznych krwi. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia (przy występowaniu gorączki, monitorowanie gorączki). W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. 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. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Należy prowadzić obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu.
Mekinist® (trametynib)	<ul style="list-style-type: none"> Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia Należy wykonać konsultację okulistyczną u pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami. Należy prowadzić kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych. Należy dokonać oceny pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Należy monitorować ciśnienie tętnicze podczas leczenia.

Źródło: ChPL Zelboraf®, Cotellic®, Tafinlar®, Mekinist®

5. Opinie ekspertów

W ramach prac nad analizami weryfikacyjnymi⁶ dla leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe - zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie zasadności objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu ww. leków. Otrzymało jedną opinię, gdzie Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał, że „*brak jest w chwili obecnej standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego*”. Odnosząc się do sposobu leczenia pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem profesor wskazał, że „*w chwili obecnej niemal wszyscy chorzy na zaawansowanego czerniaka są leczeni z udziałem immunoterapii lub inhibitorów BRAF i MEK (90% pacjentów w I linii po wznowie oraz 70% pacjentów w II linii po wznowie)*. *Jedynie bardzo mała część chorych jest w praktyce leczona z udziałem klasycznej chemioterapii (10% pacjentów w II linii po wznowie)*”. Ponadto ekspert ustosunkował się do kryterium włączenia do programu lekowego B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, w ramach którego stosowana jest terapia lekami wemurafenib i kobimetynyb, które brzmi „*brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF*”. Zdaniem eksperta „*możliwa jest sytuacja, iż chory w sytuacji nawrotu choroby nie będzie mógł być leczony takimi lekami jak wemurafenib i kobimetynyb (lub innymi lekami z tej grupy)*. Należałoby zatem usunąć odpowiednie zapisy z programów lekowych dotyczących leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka takich jak wzmiankowane kryterium (...).Pozostawienie tych zapisów w niezmienionej postaci będzie w mojej opinii skutkowało pozbawieniem chorych możliwości leczenia inhibitorami BRAF i MEK w sytuacji nawrotu choroby”.

Warto dodać, że w treści dotychczas opublikowanej Rekomendacji Prezesa AOTMiT ws. objęcia refundacją produktów leczniczych Mekinist® (trametinibum) i Tafinlar® (dabrafenibum) w ramach programu lekowego: „B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem”⁷ wskazano, że: „*w przypadku części badań wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia, takich jak: oznaczanie stężenia dehydrogenazy mleczanowej, aktywności fosfatazy zasadowe czy stężenia elektrolitów nie ma odpowiednich odniesień w kryteriach kwalifikacji do leczenia, tj. nie zostało określone przy jakich wartościach ocenianych parametrów można rozpocząć terapię wnioskowaną technologią medyczną*.” Ww. zapisów nie dokonano w proponowanych kryteriach kwalifikacji w programie lekowym B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). Zgodnie z treścią AWA⁸ oraz ww. Rekomendacji Prezesa Agencji zaleca się dodanie do kryteriów kwalifikacji w przypadku terapii dabrafenibem i trametynybem, zapisu ograniczającego możliwość stosowania tej terapii po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF, tj. „*w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego warto jest dodać zapis ograniczający możliwość stosowania tej terapii po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BRAF, na co wskazują zarówno eksperci kliniczni (ankieta przeprowadzona przez wnioskodawcę), jak i wyniki badań klinicznych. W publikacji Johnson 2014 wykazano bowiem, że w związku z rozwojem oporności w wyniku ominięcia inhibicji BRAF na szlaku sygnałowym MAPK, ponowna terapia inhibitorem BRAF lub dodanie inhibitora MEK nie przynosi tak korzystnych efektów terapeutycznych jak zastosowanie tych leków po raz*

⁶ AOTMiT (2019). Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe). Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/AWA/OT.4331.9.2019_Tafinlar_Mekinist_czerniak_BIP.pdf, dostęp z 17.09.2019

⁷ AOTMiT (2016). Rekomendacja Nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078607; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584; Mekinist (trametynyb), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851; Mekinist (trametynyb), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813; w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem” Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf, dostęp z 20.09.2019

⁸ AOTMiT (2016). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tafinlar (dabrafenibum) i Mekinist (trametinibum) w ramach uzgodnionego programu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem” Analiza weryfikacyjna: Pozyskano z: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_\[dabrafenib\]_MEKINIST_\[trametynyb\]_2016%2007%2008.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_[dabrafenib]_MEKINIST_[trametynyb]_2016%2007%2008.pdf), dostęp z 23.09.2019

pierwszy”. Wniosek ten pozostaje w opozycji do wniosku Konsultanta w dz. onkologii klinicznej, który jak wyżej wspomniano traktuje dane kryterium jako zbyt ograniczające.

We wspomnianej rekomendacji Prezesa, ustosunkowano się także do zapisów dotyczących monitorowania leczenia: „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)”. W opinii NFZ badanie to nie będzie mogło być rozliczane w ramach ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie programu lekowego, ponieważ wykonywane jest po zakończeniu leczenia, a tym samym po zakończeniu udziału pacjenta we wnioskowanym programie lekowym. Zasadne jest w związku z tym rozważenie zmian w zakresie tego zapisu w programie lekowym.” Kształt ujednoczonych kryteriów w zakresie monitorowania terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu a także dabrafenibu i trametynibu, został skorygowany do następującej treści: „Ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych - konsultacja dermatologiczna)”.

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Do analizy włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim/polskim przez organizacje, towarzystwa naukowe oraz zagraniczne agencje HTA.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących omawianego problemu:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strona Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, PTD (www.ptderm.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17 września 2019 r. Do analizy włączano 9 dokumentów: AAD 2019, ECCO 2018, EJC 2016, ESMO 2015, NCCN 2019, NICE 2016a, NICE 2016b, SIGN 2017, Rutkowski 2017. Wytyczne przeanalizowano w odniesieniu do zaleceń dot. rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w leczeniu czerniaka skóry u pacjentów z nieresekcyjnym i uogólnionym czerniakiem skóry z potwierdzoną mutacją genu BRAF.

Rekomendacje zawarte w analizowanych wytycznych zalecają stosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu nieoperacyjnego (III) lub uogólnionego czerniaka skóry (IV) oraz w ogólnoustrojowym leczeniu adjuwantowym pacjentów po zabiegu chirurgicznym. Wytyczne wskazują na wyższą skuteczność oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej BRAF/MEK w porównaniu do monoterapii BRAF. Wytyczne zalecają potwierdzenie mutacji BRAF przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem skóry, u których planowane jest leczenie systemowe inhibitorami BRAF i MEK (ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017). Wytyczne nie zalecają wykonywania badań genetycznych w przypadkach innych niż przerzutowy czerniak skóry lub terapia w ramach badania klinicznego (NCCN 2019, AAD 2019, Rutkowski 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnośnie proponowanych zmian w programie lekowym B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie odnalezionych wytycznych klinicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Rutkowski 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p>	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego <i>Oncology in Clinical Practice</i> opracowane przez zespół ekspertów z polskich ośrodków prowadzących diagnostykę i leczenie nowotworów dotyczących czerniaka skóry</p> <p><u>Diagnostyka czerniaka skóry:</u></p> <p>Diagnostyka podstawowa czerniaka skóry obejmuje:</p> <p>a) wywiad chorobowy: pytania dot. stanu skóry (informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpieniu nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy, np. świąd) oraz czynników zwiększających ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z łóżek samoopalających, występowanie czerniaków w rodzinie oraz przebyte</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenie immunosupresyjne, zakażenie wirusem HIV);</p> <p>b) całościowe badanie skóry: ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu z uwzględnieniem okolic trudno dostępnych (głowa, okolice akralne — dłonie i stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu oraz błony śluzowe).</p> <p>Zalecany badaniem, wykorzystywanym we wstępnej, szybkiej, nieinwazyjnej diagnostyce, jest dermoskopia (dermatoskopia) [II, A].</p> <p>Wstępne rozpoznanie dermoskopowe można zweryfikować za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), możliwe jest wykonanie biopsji do badania histopatologicznego pod kontrolą dermoskopu (<i>dermoscopy-guided biopsy</i>).</p> <p>Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania [III, A].</p> <p>Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują:</p> <p>a) podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej — LDH);</p> <p>b) badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i regionalnych węzłów chłonnych;</p> <p>c) dokładne badanie fizykalne obejmujące badanie całej skóry (obecność innych podejrzanych zmian barwnikowych, zmian satelitarnych lub <i>in transit</i>);</p> <p>d) ocenę węzłów chłonnych oraz badanie pod kątem obecności ewentualnych przerzutów odległych.</p> <p>W czerniakach o wyższym stopniu zaawansowania (pT1b-pT3a) należy przed usunięciem blizny oraz wykonaniem biopsji węzła wartowniczego wykonać badanie ultrasonograficzne regionalnych węzłów chłonnych i w razie obecności zmian podejrzanych wykonać biopsję z oceną histologiczną.</p> <p>U chorych bez objawów nie ma potrzeby wykonywania innych badań dodatkowych, co dotyczy przede wszystkim tomografii komputerowej mózgowia, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem (TK) i pozytonowej emisyjnej tomografii (PET).</p> <p>Wykonanie badania TK lub PET obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych) lub izolowanych przerzutów w narządach odległych.</p> <p>W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania TK lub rezonansu magnetycznego (MR) miednicy i jamy brzusznej.</p> <p>U chorych z uogólnionym (pierwotnie lub wtórnie) czerniakiem skóry obowiązkowe jest zbadanie obecności mutacji genu BRAF w materiale utrwalonym (a także w sytuacji dużego ryzyka nawrotu choroby: stopień IIIA >1mm, IIIB, IIIC i IIID) i opcjonalnie KIT oraz NRAS [V, A]. Nie ma konieczności dodatkowego pobierania materiału w celu weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych z ognisk przerzutowych. Nie zaleca się wykonywania oceny mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów.</p> <p>Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka skóry</u></p> <p>1) Obecnie zarejestrowano do systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji limfadenektomii dabrafen b z trametynibem oraz niwolumab.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują na poprawę przeżycia w wyniku zastosowania</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w leczeniu uzupełniającym leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK [I, B].</p> <p><u>Leczenie czerniaka skóry w stadium uogólnienia</u></p> <p>Czynnikami o znamienym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności, poziom aktywności LDH oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji).</p> <p>1) Napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może stanowić element leczenia skojarzonego podczas leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko BRAF [II, B].</p> <p>W leczeniu uogólnionego czerniaka zalecane jest między innymi leczenie ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych [I, A].</p> <p>Nadal należy rozważyć kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF [I, A]. Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV), hepatotoksycznością typową dla inhibitorów kinaz, jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rogowiak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). Wtórne nowotwory skóry mogą się rozwinąć już w kilka tygodni po rozpoczęciu terapii wemurafenibem. Ich rozpoznanie jest wskazaniem do leczenia miejscowego, ale nie wymaga odstawienia leku. W badaniach klinicznych potwierdzono również skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF – dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności – m.in. mniejszą toksycznością skórą).</p> <p>W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK – trametinbu – w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF [I, B]. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami NRAS.</p> <p>U chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametinibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności [I, A]. Najlepsze przeżycie całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 narządami zajętej przez przerzuty.</p> <p>Inhibitory BRAF i MEK wykazują korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu. Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF, u których stwierdzono bezobjawowe przerzuty do mózgu, mogą być w pierwszej kolejności poddani leczeniu inhibitorem BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK).</p> <p>Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. W badaniu II fazy wykazano, że u 32% chorych uzyskano przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i trametinibem częściową remisję choroby, a stabilizację u kolejnych 40%, przy czym mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 4,9 miesiąca⁹.</p> <p>Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinno się rozważyć jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją KIT obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT [53] [II, B].</p> <p><u>Obserwacja po leczeniu</u></p>

⁹ Schreuer, M., Jansen, Y., Planken, S., Chevolet, I., Seremet, T., Kruse, V., & Neyns, B. (2017). Combination of dabrafenib plus trametin b for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. The Lancet Oncology, 18(4), 464-472.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<p>1) Częstotliwość i rodzaj badań oraz długość okresu obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (co jest zależne od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby).</p> <p>Rekomendowane schematy badań kontrolnych zalecają intensyfikację kontroli w ciągu pierwszych lat po leczeniu, głównie w celu wykrycia ewentualnego nawrotu lokoregionalnego, który wiąże się z możliwością wyleczenia metodami chirurgicznymi.</p> <p>Tabela 7. Rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry</p> <table border="1" data-bbox="582 593 1436 2049"> <thead> <tr> <th data-bbox="582 593 821 672">Stadium czerniaka</th> <th data-bbox="821 593 1157 672">Rodzaj badania</th> <th data-bbox="1157 593 1436 672">Częstość wykonywanych badań</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="582 672 821 1209"> <p>Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)</p> </td> <td data-bbox="821 672 1157 1209"> <p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. USG, TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów.</p> <p>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>Nie ma wskazań do wykonywania żadnych badań dodatkowych oprócz badania przedmiotowego u chorych po wycięciu czerniaka pT1a. Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli.</p> </td> <td data-bbox="1157 672 1436 1209"> <p>Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku (kontrola może być prowadzona poza ośrodkiem specjalistycznym).</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1209 821 1892"> <p>Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIC)</p> </td> <td data-bbox="821 1209 1157 1892"> <p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej.</p> <p>Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i aktywność dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu. (przez pierwsze 2–3 lata).</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli. W stopniu IIC można stosować intensywniejsze badania kontrolne jak dla stopnia III.</p> </td> <td data-bbox="1157 1209 1436 1892"> <p>Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1892 821 2049"> <p>Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/in-transit (stopnie IIIA–IIIC) lub</p> </td> <td data-bbox="821 1892 1157 2049"> <p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>RTG klatki piersiowej.</p> </td> <td data-bbox="1157 1892 1436 2049"> <p>Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Stadium czerniaka	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań	<p>Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. USG, TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów.</p> <p>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>Nie ma wskazań do wykonywania żadnych badań dodatkowych oprócz badania przedmiotowego u chorych po wycięciu czerniaka pT1a. Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli.</p>	<p>Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku (kontrola może być prowadzona poza ośrodkiem specjalistycznym).</p>	<p>Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIC)</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej.</p> <p>Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i aktywność dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu. (przez pierwsze 2–3 lata).</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli. W stopniu IIC można stosować intensywniejsze badania kontrolne jak dla stopnia III.</p>	<p>Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat.</p>	<p>Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/in-transit (stopnie IIIA–IIIC) lub</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>RTG klatki piersiowej.</p>	<p>Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat.</p>
Stadium czerniaka	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań											
<p>Wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IB)</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. USG, TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów.</p> <p>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>Nie ma wskazań do wykonywania żadnych badań dodatkowych oprócz badania przedmiotowego u chorych po wycięciu czerniaka pT1a. Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli.</p>	<p>Co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku (kontrola może być prowadzona poza ośrodkiem specjalistycznym).</p>											
<p>Zaawansowane miejscowo czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA–IIC)</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej.</p> <p>Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i aktywność dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie.</p> <p>Inne badania (np. TK) w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b.</p> <p>W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu. (przez pierwsze 2–3 lata).</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli. W stopniu IIC można stosować intensywniejsze badania kontrolne jak dla stopnia III.</p>	<p>Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat.</p>											
<p>Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/in-transit (stopnie IIIA–IIIC) lub</p>	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku.</p> <p>RTG klatki piersiowej.</p>	<p>Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat.</p>											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<p>obserwacja po stwierdzeniu przerzutu do węzła chłonnego wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii</p>	<p>Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) – opcjonalnie.</p> <p>Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii.</p> <p>USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych.</p> <p>Badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6–12 miesięcy i opcjonalnie w stopniu IIIC raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata).</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli</p>	
	<p>Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)</p>	<p>Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych.</p> <p>Aktywność LDH w surowicy.</p>	<p>Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego.</p>
<p>USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans; LDH — dehydrogenaza mleczanowa</p> <p><i>Opracowanie nie zawiera opisu metodyki. Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I - Dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz z randomizowanych badań klinicznych</i></p> <p><i>II - Dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (nierandomizowane badania kohortowe)</i></p> <p><i>III - Dowody naukowe uzyskane z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub badań kontrolnych przypadków</i></p> <p><i>IV - Dowody naukowe uzyskane z doświadczeń klinicznych i / lub ekspertów, opinie</i></p> <p><i>Kategoria zaleceń:</i></p> <p><i>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i absolutnie przydatne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie przydatne wskazania w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C - Wskazania ustalone indywidualnie</i></p>			
<p>AAD 2019 (USA) <u>Konflikt interesów: 11 z 16 autorów zadeklarowało konflikt interesów</u></p>	<p>Wytyczne The American Academy of Dermatology dotyczące postępowania w pierwotnym czerniaku skóry</p> <p><u>Diagnostyka czerniaka skóry:</u></p> <p>Wytyczne nie zalecają oceny mutacji onkogennych u pacjentów z nieprzerzutowym czerniakiem skóry lub leczonych poza badaniami klinicznymi (C III).</p> <p>Badania laboratoryjne (poziom dehydrogenazy mleczanowej [LDH], testy czynności wątroby, panel chemiczny, pełna morfologia krwi), radiografia klatki piersiowej i inne badania obrazowe (tomografia komputerowa [CT], pozytronowa tomografia emisyjna [PET], scyntygrafia kostna, magnetyczna obrazowanie rezonansowe [MRI]) w ramach diagnostyki wstępnej lub obserwacji nie są wskazane u pacjentów z czerniakiem skóry w stadium 0 (według klasyfikacji AJCC) lub inwazyjnym (AJCC stopień I / II), u których nie stwierdzono oznak lub objawów przerzutów.</p> <p>Badanie poziomu LDH w surowicy nie jest zalecane w ramach diagnostyki wstępnej oraz</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>obserwacji u pacjentów z niższymi stadiami choroby (stadium I-III), z uwagi na niską czułość, swoistość w wykrywaniu przerzutów.</p> <p>Zalecenia dotyczące oceny początkowej stopnia zaawansowania i obserwacji czerniaka skóry:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wstępne obrazowanie radiologiczne i badania laboratoryjne nie są zalecane u pacjentów bezobjawowych z nowo zdiagnozowanym pierwotnym czerniakiem skóry w stopniu 0-II [A, I/II]. 2) Wstępne obrazowanie radiologiczne i badania laboratoryjne czerniaka skóry na należy wykonywać wyłącznie w celu oceny konkretnych objawów lub symptomów przerzutów synchronicznych (do węzłów regionalnych lub odległych). 3) Zaleca się badanie USG węzłów chłonnych podczas diagnostyki wstępnej lub obserwacji w przypadku niejednoznacznych wyników oceny węzłów chłonnych w badaniu fizykalnym oraz podczas obserwacji w następujących przypadkach [A, I/II]: <ol style="list-style-type: none"> a) pacjent spełnia kryteria do SLNB (biopsja węzła wartowniczego), ale nie przechodzi procedury; b) SLNB nie jest możliwa lub nie jest technicznie skuteczna; lub c) gdy przy dodatnim wyniku SLNB, CLND (uzupełniająca limfadenektomia) nie została wykonana; i d) dostępna jest ekspertyza radiologiczna w zakresie stosowania badania USG węzłów chłonnych. 4) Zaleca się regularną kontrolę kliniczną jako najważniejszy sposób wykrywania nawrotów czerniaka skóry [A, II]. Ustalenia pozyskane z historii choroby oraz badania fizykalnego powinny wskazać potrzebę dalszych badań radiologicznych lub laboratoryjnych w celu wykrycia lokalnych, regionalnych i odległych przerzutów. 5) Współpraca z onkologiem jest zalecana pacjentom z czerniakiem skóry wysokiego ryzyka (stadium IIB i IIC) oraz pacjentom z dodatnim wynikiem SLNB w celu omówienia dalszego postępowania [C, III]. 6) Harmonogram obserwacji i zalecenia dot. obrazowania radiograficznego różnią się w zależności od ryzyka nawrotu choroby (określonego na podstawie stadium choroby i innych czynników) oraz oceny ryzyka wystąpienia pierwotnego czerniaka skóry. Nie zaleca się badań laboratoryjnych w celu monitorowania bezobjawowych pacjentów z czerniakiem skóry. 7) Zaleca się edukację pacjentów w zakresie samobadania skóry i węzłów chłonnych w celu wykrycia nawracającej choroby lub pierwotnego czerniaka skóry [A, I/II]. 8) Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynową ocenę profilowania molekularnego w ramach wstępnej diagnostyki. Kryteria i użyteczność prognostycznych badań molekularnych, w tym GEP, w wspomaganiu podejmowania decyzji klinicznych (np. kwalifikowalność do SLNB, intensywność nadzoru i / lub wybór opcji terapeutycznej) należy ocenić w kontekście badania klinicznego [C, II/III]. <p><u>Leczenie czerniaka skóry</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wytyczne przywołują rekomendacje NCCN10 (2017), które zalecają terapię skojarzoną BRAF i MEK jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem skóry i mutacją aktywującą BRAF V600, u których wskazana jest terapia celowana molekularnie, ponieważ w porównaniu z monoterapią, terapia skojarzona skutkuje poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie i poprawą przeżycia oraz zmniejszoną toksycznością. 2) Zatwierdzone przez FDA inhibitory BRAF obejmują wemurafenib i dabrafenib; zatwierdzone przez FDA inhibitory MEK obejmują trametin b i kobimetyn b. 3) Ostatnie badanie RCT dabrafen bu w połączeniu z tramety nibem w porównaniu z placebo u pacjentów z wyciętą zmianą w stadium III czerniaka skóry, wykazało istotną statystycznie poprawę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotów i ogólnego przeżycia pacjentów, którzy otrzymali terapię DAB/TRAM, która obecnie

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 1.2018). October 11, 2017

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>jest zatwierdzona przez FDA w schemacie adjuwantowym.</p> <p><u>Obserwacja po leczeniu</u></p> <p>Tabela 8. Częstotliwość i rodzaj badań kontrolnych oraz długość obserwacji</p> <table border="1" data-bbox="582 450 1441 1323"> <thead> <tr> <th data-bbox="582 450 798 555">Stopień zaawansowania czerniaka skóry</th> <th data-bbox="798 450 1013 555">Czas trwania i długość obserwacji</th> <th data-bbox="1013 450 1225 555">Badania</th> <th data-bbox="1225 450 1441 555">Badania obrazowe*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="582 555 798 882">Stopień 0 MIS (czerniak in situ)</td> <td data-bbox="798 555 1013 882">Co najmniej co 6-12 mies. przez 1-2 lata; następnie co roku</td> <td data-bbox="1013 555 1225 882">Badanie fizykalne z naciskiem na ocenę nawrotu miejscowego, zwłaszcza dla podtypu LM (czerniak z plamy soczewicowatej) oraz całościowe badanie skóry w celu upewnienia się, że nie ma żadnej nowej zmiany pierwotnej czerniaka skóry</td> <td data-bbox="1225 555 1441 882">Żadne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 882 798 1104">Stopień IA-IIA</td> <td data-bbox="798 882 1013 1104">Co 6 do 12 mies. przez 2-5 lat; następnie co roku</td> <td data-bbox="1013 882 1225 1104">Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne</td> <td data-bbox="1225 882 1441 1104">Żadne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1104 798 1323">Stopień IIB i wyższe</td> <td data-bbox="798 1104 1013 1323">Co 3-6 mies. Przez pierwsze 2 lata; następnie co 6 mies. przez 3-5 lat, po tym czasie co najmniej raz w roku</td> <td data-bbox="1013 1104 1225 1323">Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne</td> <td data-bbox="1225 1104 1441 1323">Mogą być wykonywane przez 3-5 lat**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W tym radiografia klatki piersiowej (w celu sprawdzenia przerzutów do płuc); tomografia komputerowa klatki piersiowej, brzucha i miednicy; rezonans magnetyczny mózgu; i/lub pozytonowa tomografia emisyjna – tomografia komputerowa. Częstość wykonywania badań obrazowych zależy od ryzyka nawrotu choroby.</p> <p>** Największe ryzyko nawrotu choroby</p> <p><u>Toksyczność dermatologiczna nowszych leków stosowanych w terapii zaawansowanego czerniaka skóry (stadia AJCC III i IV).</u></p> <p>Dermatolodzy powinni współpracować z onkologami w zakresie leczenia toksyczności skórnej podczas terapii BRAF/MEK lub inh bitorem immunologicznego punktu kontrolnego, ponieważ odpowiednie rozpoznanie i kontrola działań niepożądanych na skórze może poprawić jakość życia pacjentów z czerniakiem skóry i uniknąć niepotrzebnego przerywania leczenia.</p> <p>Ocena dermatologiczna co 2–4 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy monoterapii inhibitorem BRAF jest zalecana u pacjentów z licznymi nowotworami płaskoproliferacyjnymi, chociaż standardem jest skojarzone leczenie inhibitorami BRAF i MEK, które wiąże się z mniejszą toksycznością skóry.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia czerniaka skóry u kobiet w ciąży:</u></p> <p>U kobiety w ciąży z czerniakiem skóry zalecane jest wielodyscyplinarne podejście [C, III]. Rozpoznanie CM w czasie ciąży nie zmienia rokowania; jednak leczenie musi uwzględniać bezpieczeństwo płodu. Podejście do znamion melanocytowych u kobiety w ciąży powinno być identyczne jak u pacjentki niebędącej ciążą. Wsze kie zmieniające się znamiona podczas ciąży powinny zostać ocenione i poddane biopsji, jeśli istnieją wskazania kliniczne i / lub dermoskopowe.</p>	Stopień zaawansowania czerniaka skóry	Czas trwania i długość obserwacji	Badania	Badania obrazowe*	Stopień 0 MIS (czerniak in situ)	Co najmniej co 6-12 mies. przez 1-2 lata; następnie co roku	Badanie fizykalne z naciskiem na ocenę nawrotu miejscowego, zwłaszcza dla podtypu LM (czerniak z plamy soczewicowatej) oraz całościowe badanie skóry w celu upewnienia się, że nie ma żadnej nowej zmiany pierwotnej czerniaka skóry	Żadne	Stopień IA-IIA	Co 6 do 12 mies. przez 2-5 lat; następnie co roku	Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne	Żadne	Stopień IIB i wyższe	Co 3-6 mies. Przez pierwsze 2 lata; następnie co 6 mies. przez 3-5 lat, po tym czasie co najmniej raz w roku	Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne	Mogą być wykonywane przez 3-5 lat**
Stopień zaawansowania czerniaka skóry	Czas trwania i długość obserwacji	Badania	Badania obrazowe*														
Stopień 0 MIS (czerniak in situ)	Co najmniej co 6-12 mies. przez 1-2 lata; następnie co roku	Badanie fizykalne z naciskiem na ocenę nawrotu miejscowego, zwłaszcza dla podtypu LM (czerniak z plamy soczewicowatej) oraz całościowe badanie skóry w celu upewnienia się, że nie ma żadnej nowej zmiany pierwotnej czerniaka skóry	Żadne														
Stopień IA-IIA	Co 6 do 12 mies. przez 2-5 lat; następnie co roku	Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne	Żadne														
Stopień IIB i wyższe	Co 3-6 mies. Przez pierwsze 2 lata; następnie co 6 mies. przez 3-5 lat, po tym czasie co najmniej raz w roku	Całościowy wywiad (ocena stanu organizmu) oraz badanie fizykalne, ze szczególnym naciskiem na skórę i regionalne węzły chłonne	Mogą być wykonywane przez 3-5 lat**														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I. Dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia).</i></p> <p><i>II. Dowody zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości.</i></p> <p><i>III. Inne dowody, w tym wytyczne konsensusowe, opinie, studia przypadków lub dowody zorientowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać poprawy wyników pacjentów).</i></p> <p><i>Kategoria zaleceń:</i></p> <p><i>A. Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta.</i></p> <p><i>B. Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonych dowodach zorientowanych na pacjenta.</i></p> <p><i>C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studiach przypadków lub dowodach dotyczących choroby.</i></p>
<p>ECCO 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów</u></p>	<p>Wytyczne <i>European Cancer Organisation</i> dotyczące zasadniczych wymagań w leczeniu czerniaka.</p> <p><u>Leczenie czerniaka skóry</u></p> <p>1) W ostatnich latach obserwuje się szybki rozwój innowacyjnych leków, takich jak immunoterapie anti-CTLA4 i anti-PD1 oraz terapia celowana inhibitorami BRAF i MEK, które radykalnie zmieniły rokowanie w odniesieniu do czerniaka.</p> <p>Terapie uzupełniające w stadium III czerniaka skóry obejmują interferon alfa-2b, oraz badania kliniczne (neo)adjuwantowego leczenia terapiami immunologicznymi lub terapią celowaną (badania te zostały niedawno opublikowane lub są w toku).</p> <p>W przypadku nieresekcyjnej choroby lokoregionalnej (stadium IIIC) operację można przeprowadzić po zastosowaniu (skojarzonej) immunoterapii lub inhibitorów BRAF i / lub MEK. W przypadku większości pacjentów z nieoperacyjną chorobą w stadium IIIC lub IV terapia systemowa stanowi pierwszą linię leczenia.</p> <p><u>Obserwacja po leczeniu czerniaka skóry</u></p> <p>1) Długoterminowa obserwacja jest wymagana w przypadku pacjentów z czerniakiem w celu wykrycia wczesnych nawrotów, nowych zmian wtórnych i innych pokrewnych nowotworów. Wyzwaniem jest jednak unikanie niepotrzebnych i kosztownych działań następczych, ponieważ nie ma jednoznacznego porozumienia co do optymalnych metod i harmonogramów obserwacji pacjenta.</p> <p>Wszyscy pacjenci muszą mieć wykonywane badanie kontrolne na obecność przerzutów do wątroby co 6-miesiący za pomocą badania ultrasonograficznego. Każdy pacjent leczony przy użyciu radioterapii musi być regularnie badany w ciągu pierwszych 2 lat pod kątem kontroli nowotworów i regresji. Po 2 latach odstępy czasowe między badaniami zależą od regresji guza i powikłań związanych z zastosowaniem radioterapii.</p> <p>W przypadku choroby przerzutowej należy przeprowadzić badanie całego ciała, w tym badanie fizyczne, badania krwi i tomografię komputerową lub tomografię komputerową wzmocnioną kontrastem.</p> <p>Obrazowanie mózgu jest wskazane tylko wtedy, gdy występują objawy. Odseparowana perfuzja wątroby i resekcja wątroby mogą być brane pod uwagę, jeżeli występują przerzuty do wątroby.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>EJC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów: 12 autorów zgłosiło konflikty interesów</u></p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Europejskie wytyczne oparte na konsensusie ekspertów</p> <p><u>Diagnostyka pacjentów z nieoperacyjnym (stopień III) lub uogólnionym (stopień IV) czerniakiem skóry.</u></p> <p>1) Analiza molekularna odległych lub regionalnych przerzutów lub, jeśli pobranie próbek tkanki przerzutowej nie jest możliwe, guza pierwotnego jest wymagana u pacjentów z odległym przerzutem lub regionalnym nieresekcyjnym przerzutem,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>którzy są kandydatami do ogólnoustrojowego leczenia.</p> <p>Obecnie główny stosowany test dotyczy oceny statusu mutacji BRAF V600 w celu zidentyfikowania pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami BRAF i inhibitorami MEK.</p> <p><u>Terapia systemowa z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK</u></p> <p>Inhibitory BRAF, takie jak dabrafenib i wemurafenib w połączeniu z inhibitorami MEK trametynibem i kobimetynibem u pacjentów z mutacją genu BRAF powinny być oferowane jako leczenie pierwszej lub drugiej linii.</p> <p><u>Leczenie adjuwantowe z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK</u></p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę na trwające dwa duże, prospektywnie randomizowane badania dotyczące albo samego wemurafenibu (BRIM8) albo połączenia dabrafenibu i trametynibu (COMBIAD). Wstępne wyniki badań szacowane są na 2017 r.</p> <p><u>Terapia systemowa w leczeniu choroby przerzutowej</u></p> <p>1) Wemurafenib i dabrafenib są zatwierdzone do leczenia czerniaka w USA i Unii Europejskiej (UE). W trzech niezależnych badaniach III fazy wykazano, że leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK (schematy takie jak kobimetynib + wemurafenibu i kobimetynib + dabrafenib) istotnie zwiększa odsetek objektywnych odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie ogółem. Dlatego połączenie inhibitorów BRAF i MEK jest obecnie standardem w leczeniu pacjentów z mutacjami BRAF, zgodnie ze wskazaniem.</p> <p>Badanie mutacji materiału z tkanki nowotworowej (przynajmniej BRAF; NRAS, CKIT w podtypach) jest warunkiem wstępnym decyzji o leczeniu i powinno być przeprowadzane preferencyjnie u pacjentów począwszy od stadium IIIB nowotworu według AJCC.</p> <p>U pacjentów z mutacją BRAF, u których rozważa się stosowanie inhibitorów BRAF należy zastosować leczenie skojarzone z inhibitorami MEK.</p> <p>U pacjentów, u których występuje mutacja BRAF nie ma obecnie danych, czy inhibitory BRAF / MEK powinny być stosowane w pierwszej czy drugiej linii, a badania nad najlepszym sekwencjonowaniem terapii celowanej i immunoterapii są nadal w toku.</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia czerniaka skóry</u></p> <p>Klasyczne "zasady" okresu obserwacji po przebytej chorobie są zmienne w całej Europie i obejmują częstotliwość od 2 do 4 razy w roku przez 5-10 lat, przy czym niewiele jest danych na poparcie różnych harmonogramów.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ESMO 2015</p> <p>(Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów: 3 z 5 autorów zadeklarowało konflikt interesów</u></p>	<p>Wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej z zakresu diagnozy, leczenia i obserwacji czerniaka skóry</p> <p><u>Diagnostyka czerniaka skóry</u></p> <p>1) Rozpoznanie czerniaka skóry powinno opierać się głównie na pobraniu materiału podczas biopsji. Raport histologiczny powinien zawierać: informacje o rodzaju czerniaka, informacje o maksymalnej grubości w mm, informacje o częstotliwości mitotycznej w przypadku pT1 (grubość guza poniżej 1 mm), obecności owrzodzenia, obecność i zakresie regresji, usunięcie marginesów klinicznych. Ponadto badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem innych zmian barwnikowych, przerzutów, ocena regionalnych węzłów chłonnych (LN). W wyższych stadiach nowotworu zalecane jest obrazowanie celem prawidłowej oceny stopnia zaawansowania.</p> <p>Zalecane jest wykonanie badania w kierunku oceny obecności mutacji u pacjentów z zaawansowaną chorobą (nowotwór stopień III lub IV i wysoce zalecany w nowotworach wysokiego ryzyka resekcji stopnia II C oraz IIIB-IIIC. Badanie w kierunku oceny występowania mutacji w guzach pierwotnych nie jest zalecane.</p> <p><u>Leczenie uogólnionego czerniaka z przerzutami</u></p> <p>1) Immunoterapia i inhibitory kinazy (BRAF/MEK) są podstawą terapii ogólnoustrojowej.</p> <p>W przypadku czerniaków z mutacją BRAF zaleca się stosowanie kombinacji inhibitorów BRAF (wemurafenib, enkorafenib, dabrafenib) z inhibitorami MEK (binimetynib,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kobimetynib, trametinib).</p> <p>U pacjentów z objawowymi, obfitymi przerzutami z czerniakiem z mutacją genu BRAF-V600, połączenie inhibitorów BRAF i MEK jest prawidłową opcją leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia.</p> <p>Inhibitory kinazy mogą być stosowane również u chorych, u których występują przerzuty do mózgu.</p> <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>Nie ma zgodności co do optymalnego harmonogramu lub częstotliwości wizyt kontrolnych i użyteczności badań obrazowych.</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>NCCN 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p>	<p>Wytczne dotyczące oceny i postępowania w czerniaku skóry. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii czerniaka skóry w odniesieniu do terapii skojarzonej BRAF/MEK</p> <p><u>Diagnoza, czynniki prognostyczne i ocena kliniczna czerniaka skóry</u></p> <p>1) W przypadku pacjentów w stadium IV, oprócz potwierdzania histologicznego choroby przerzutowej, gdy tylko jest to możliwe, zachęca się patologów do oceny mutacji genowych (BRAF, KIT), które mogą mieć wpływ na opcje leczenia. Ponieważ te inhibitory BRAF lub KIT są zalecane tylko u pacjentów z zaawansowaną chorobą, analizy mutacji BRAF i c-KIT są klinicznie użyteczne tylko u pacjentów z zaawansowaną chorobą, biorąc pod uwagę te ukierunkowane terapie molekularne. W przypadku braku przerzutów nie zaleca się badania pierwotnego czerniaka skóry pod kątem mutacji BRAF.</p> <p>Analizy genetyczne (np. status mutacji BRAF lub KIT) są odpowiednie dla pacjentów rozważanych do leczenia terapią celowaną lub jeśli status mutacji jest istotny dla kwalifikacji do udziału w badaniu klinicznym. Aby zapewnić dostępność odpowiedniego materiału z przerzutami do analizy mutacyjnej, preferuje się biopsję (rdzeń, wycięcie lub nacięcie), jeśli początkowa terapia ma być ogólnoustrojowa, a tkanka archiwalna nie jest dostępna. Jednak panel uznał również, że przerzuty do mózgu są zwykle leczone bez potwierdzenia histologicznego.</p> <p>Paneliści NCCN zachęcają do wykonywania w ramach diagnostyki wstępnej czerniaka skóry u pacjentów z czerniakiem w stadium IV tomografii komputerowej klatki piersiowej / brzucha / miednicy z PET/CT lub bez.</p> <p>Ponieważ pacjenci z czerniakiem z przerzutami mają wysoką częstość występowania przerzutów do mózgu, badanie MRI mózgu lub tomografię komputerową z kontrastem należy wykonać przy wystąpieniu choroby w stadium IV. MRI mózgu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<p>jest również zalecane, jeśli pacjenci mają nawet minimalne objawy lub wyniki fizyczne sugerujące zajęcie OUN lub jeśli wyniki obrazowania wpłynęłyby na decyzje dotyczące leczenia</p> <p><u>Adjuwantowa terapia ogólnoustrojowa czerniaka skóry</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ryzyko toksyczności jest ważnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji, czy pacjent z chorobą w stadium III powinien otrzymać leczenie adjuwantowe. 2) Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii adjuwantowej panel NCCN zaleca przegląd informacji dostępnych w USA dotyczących ordynowania każdego rozważanego środka, aby upewnić się, że zidentyfikowano przeciwwskazania, a także opcje dawkowania oraz sposób podawania i zalecenia. 3) Wiele perspektywnych randomizowanych badań wykazało, że inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych i terapie celowane u pacjentów z mutacją BRAF są skuteczne w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka skóry w stadium III i stadium IV, a leki te są obecnie zatwierdzone przez FDA i szeroko stosowane w tych wskazaniach. 4) Warto zauważyć, iż większość badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem skóry w III stadium zaawansowania wyklucza pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali jakiegokolwiek leczenie ogólnoustrojowe (tj. EORTC 1807, COMBI-AD, CheckMate 238, KEYNOTE-054, BRIM8). Wszyscy pacjenci wybrani do badań adjuwantowych przedstawionych w wytycznych byli w dobrym ogólnym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1). 5) Terapia skojarzona dabrafenibem / trametynbem jest zalecaną opcją dla pacjentów po zabiegu operacyjnym w stadium III czerniaka skóry lub chorobą nawrotową, u których występuje mutacja aktywująca BRAF V600 (kategoria 2A). <p>Tabela 9. Wskazania zatwierdzone przez FDA dla terapii celowanej – leczenie skojarzone BRAF / MEK w czerniaku skóry</p> <table border="1" data-bbox="582 1111 1437 1653"> <thead> <tr> <th data-bbox="582 1111 869 1211">Schemat leczenia</th> <th data-bbox="869 1111 1114 1211">Leczenie choroby przerzutowej lub nieoperacyjnej</th> <th data-bbox="1114 1111 1437 1211">Terapia adjuwantowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="582 1211 869 1435">Dabrafenib/trametynib</td> <td data-bbox="869 1211 1114 1435">Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E lub V600K potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA</td> <td data-bbox="1114 1211 1437 1435">Czerniak z mutacjami BRAF V600E lub V600K, wykryty w teście zatwierdzonym przez FDA, i zajęcie węzłów chłonnych po całkowitej resekcji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1435 869 1653">Vemurafenib/cobimetynib</td> <td data-bbox="869 1435 1114 1653">Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA</td> <td data-bbox="1114 1435 1437 1653">Brak zatwierdzenia FDA w tym wskazaniu.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Terapia nieresekcyjnego czerniaka skóry w stadium III lub czerniaka skóry w stadium IV</u></p> <p>Możliwości terapii pierwszej linii choroby przerzutowej lub nieoperacyjnej obejmują immunoterapię i leczenie celowane. W przypadku chorych z chorobą nieresekcyjną lub odległymi przerzutami z mutacją BRAF V600, pierwsza linia leczenia w kierunku BRAF obejmuje skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK (schematy preferowane): dabrafenibu i trametynibu (kategoria 1), vemurafenibu i kobimetynibu (kategoria 1) lub enkorafenibu i binimetynibu (kategoria 1).</p> <p><u>Ogólne zalecenia dot. leczenia czerniaka skóry terapią celowaną</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ponieważ odpowiedź na immunoterapię za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych może rozwijać się dłużej, celowana terapia anty-BRAF może być preferowana w przypadku choroby symptomatycznej, szybko się rozwijającej lub w przypadku szybko pogarszającego się ogólnego stanu pacjenta. Inni pacjenci z asymptomatycznym uogólnionym czerniakiem mogą być dobrymi kandydatami do terapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych, ponieważ wystarczyć może 	Schemat leczenia	Leczenie choroby przerzutowej lub nieoperacyjnej	Terapia adjuwantowa	Dabrafenib/trametynib	Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E lub V600K potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA	Czerniak z mutacjami BRAF V600E lub V600K, wykryty w teście zatwierdzonym przez FDA, i zajęcie węzłów chłonnych po całkowitej resekcji	Vemurafenib/cobimetynib	Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA	Brak zatwierdzenia FDA w tym wskazaniu.
Schemat leczenia	Leczenie choroby przerzutowej lub nieoperacyjnej	Terapia adjuwantowa								
Dabrafenib/trametynib	Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E lub V600K potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA	Czerniak z mutacjami BRAF V600E lub V600K, wykryty w teście zatwierdzonym przez FDA, i zajęcie węzłów chłonnych po całkowitej resekcji								
Vemurafenib/cobimetynib	Przerzutowy lub nieoperacyjny czerniak skóry z mutacją BRAF V600E potwierdzony w teście zatwierdzonym przez FDA	Brak zatwierdzenia FDA w tym wskazaniu.								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czasu na wykształcenie się trwałej odpowiedzi immunologicznej.</p> <p>2) Skuteczność terapii skojarzonej inhibitorami BRAF / MEK u pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym czerniakiem jest tematem trwających badań. Wyniki badań fazy I / II wykazały, że u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF, kolejna terapia skojarzona inhibitorem BRAF / MEK była związana ze stosunkowo słabym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, PFS i OS, w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.</p> <p>3) Wemurafenib i dabrafenib zostały opracowane w celu blokowania BRAF z mutacją V600. W przypadku chorych z uprzednio nieleczonym czerniakiem w stopniu IV oraz nieresekcyjnym czerniakiem w stopniu III z mutacją BRAF V600, badania fazy III (np. BRIM-3, BREAK-3) wykazały, że monoterapia którąkolwiek z tych substancji poprawia odsetki odpowiedzi, PFS i OS w porównaniu z chemioterapią (dakarbazyna). Skuteczność wemurafenibu i dabrafenibu u chorych z uprzednio leczoną nieresekcyjną zaawansowaną chorobą, wliczając w to pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni ipilimumabem, została potwierdzona w jednoramiennych, otwartych badaniach klinicznych (NCT00949702, BREAK-2), w których wykazano odsetki odpowiedzi, medianę PFS i medianę OS zbliżoną do tych z badań III fazy (tj. BRIM-3, BREAK-3).</p> <p>4) Chorym z mutacją BRAF z chorobą uogólnioną lub przerzutami do OUN, czasem jako leczenie pierwszego rzutu proponuje się leczenie systemowe inhibitorami BRAF lub BRAF/MEK, z radioterapią pełniącą, w miarę potrzeb, rolę leczenia konsolidacyjnego.</p> <p><u>Terapia inhibitorami BRAF/MEK podczas radioterapii (RTH)</u></p> <p>1) Ze względu na potencjalnie wyższą toksyczność, szczególnie podczas stosowania wyższych dawek promienia, należy bardzo dokładnie rozważyć możliwe interakcje pomiędzy RTH a leczeniem systemowym.</p> <p>Inhibitory BRAF i/lub MEK mogą wchodzić w interakcje z radioterapią i prowadzić do zwiększonej toksyczności wobec OUN, układu oddechowego, skóry i narządów mięszkowych. Należy rozważyć wstrzymanie stosowania inhibitorów BRAF i/lub MEK ≥ 3 dni przed lub po frakcjonowanej RTH i ≥ 1 dzień przed lub po SRS (lub innym schemacie z wysoką dawką na frakcję).</p> <p>Przeprowadzona kilka badań sprawdzających potencjalne interakcje pomiędzy immunoterapią a RTH. Wykazały one, że wysoka toksyczność rzadko wiąże się z leczeniem skojarzonym, jednak konieczne są dalsze badania, aby w pełni ocenić potencjalne terapeutyczne i niepożądane interakcje tych terapii.</p> <p>U pacjentów rozważających wielomodalną terapię rozсіяnej choroby należy bardzo dokładnie rozważyć interakcje między radioterapią a terapiami ogólnoustrojowymi (np. inhibitory BRAF, IFN alfa-2b, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego), ponieważ istnieje możliwość zwiększenia toksyczności, szczególnie podczas stosowania wyższej dawki promieniowania. Ponieważ BRAF i / lub inhibitory MEK mogą oddziaływać z promieniowaniem, należy rozważyć wstrzymanie inhibitorów BRAF i / lub MEK ≥ 3 dni przed i po radioterapii frakcjonowanej i ≥ 1 dzień przed i po SRS (lub innym wysokodawkowym schemacie).</p> <p><u>Obserwacja i monitorowanie pacjentów z czerniakiem skóry</u></p> <p>1) Opinie odnośnie do adekwatnej obserwacji po leczeniu pacjentów z czerniakiem znacznie się różnią ze względu na brak jednoznacznych danych. Toczy się debata dotycząca odpowiednich metod obserwacji oraz częstotliwości badań i innych testów. W chwili obecnej, nie ma danych, które dowodziłyby, że wykrycie przerzutów do narządów trzewnych przed pojawieniem się objawów poprawia wyniki pacjenta. Podczas gdy najbardziej oczywistym bezpośrednim celem klinicznym przeprowadzania obserwacji po leczeniu pacjentów bez dowodów choroby jest identyfikacja wznowy lub drugiego ogniska czerniaka pierwotnego, należy wziąć pod uwagę długofalowy wpływ obserwacji na poprawę przeżycia, jakość życia pacjenta i ekspozycja na szkodliwe czynniki związane z niektórymi metodami obserwacji.</p> <p>Zalecenia dot. obserwacji po leczeniu wspólne dla wszystkich pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> Przynajmniej jedno badanie skóry w roku. Edukacja chorego w kierunku regularnego samobadania skóry i węzłów chłonnych. Rutynowe badania krwi nie są zalecane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>d. USG regionalnych węzłów chłonnych należy przeprowadzić u chorych z niejednoznacznym wynikiem badania węzłów chłonnych. U chorych, którym proponowano SLNB, ale jej nie przeprowadzono, u których nie można było przeprowadzić SLNB (lub była ona nieskuteczna) lub u chorych z dodatnim SLNB, u których nie przeprowadzono CLND, należy rozważyć USG regionalnych węzłów chłonnych co 3–12 m-cy przez pierwsze 2–3 lata od diagnozy, w zależności od względnego ryzyka wznowy w węzłach chłonnych. U chorych z dodatnim SLNB, którzy nie poddali się CLND, odpowiednia częstotliwość badań i kontroli USG powinna być zgodna z dwoma prospektywnymi randomizowanymi badaniami (MSLT-II i DeCOG): minimum co 4 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 lat w latach 3–5.</p> <p>e. Schemat badań kontrolnych jest zależny od ryzyka wznowy, wcześniejszego czerniaka pierwotnego i historii rodzinnej czerniaka oraz innych czynników tj. nietypowe pieprzyki/zmiany barwnkowe, a także obawy pacjenta/lekarza.</p> <p>f. Należy rozważyć skierowanie do poradni genetycznej w celu badania w kierunku mutacji p16/CDKN2A w przypadku wystąpienia 3 lub więcej inwazyjnych czerniaków lub zdiagnozowania u chorego lub w jego rodzinie połączenia: czerniaka, raka trzustki lub gwiaździaka. Można zapewnić badanie innych genów, które mogą nosić mutacje predysponujące do wystąpienia czerniaka (np. CD4, TERT, MITF i BAP1).</p> <p>Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu dot. pacjentów w stadium IIB–IV NED czerniaka skóry (brak aktywności choroby).</p> <p>a. Badania obrazowe zgodnie ze wskazaniem w diagnostyce określonych objawów i symptomów;</p> <p>b. Należy rozważyć badania obrazowe co 3–12 m-cy (chyba że wymagania w ramach badań klinicznych są inne) w celu kontroli w kierunku wznowy lub choroby przerzutowej (kategoria 2B)</p> <p>c. Dodatkowo do opcji globalnych badań obrazowych, rozważ badanie RTG płuc w celu wykrycia przerzutów do płuc</p> <p>d. Częstsze badanie MR mózgu zalecane jest u chorych, u których wystąpiły wcześniej przerzuty do mózgu.</p> <p>e. Okresowe MR mózgu wykonywane w okresie do 3 lat może być odpowiednie w ramach skriningu asymptomatycznych przerzutów do mózgu u pacjentów wysokiego ryzyka po chorobie w stopniu IIIC lub wyższym bez zajęcia OUN.</p> <p>f. Nie zaleca się rutynowych badań obrazowych w celu wykrycia asymptomatycznej wznowy lub choroby przerzutowej po 3–5 latach.</p> <p>g. U chorych z objawami sugerującymi odległe przerzuty, możliwości diagnostyki i leczenia są podobne do wymienionych uprzednio w odniesieniu do chorych z pierwotną uogólnioną chorobą w stopniu IV.</p> <p>Zalecenia dot. obserwacji pacjentów w stadium III czerniaka skóry (klinicznie dodatnie węzły), stadium III (klinicznie lub makroskopowo potwierdzony rozsiew satelitarny lub in-transit), stadium IV:</p> <p>a. Jeśli nie stwierdzono inaczej, zalecane badania diagnostyczne obejmują: TK klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy z dożylnym kontrastem lub badania FDG PET/CT, z lub bez MR mózgu z kontrastem (należy rozważyć włączenie MR mózgu u asymptomatycznych pacjentów w stopniu IIIC lub wyższym).</p> <p>b. Jeśli jest to wskazane, TK szyi z kontrastem.</p> <p>c. Badania należy przeprowadzić z kontrastem dożylnym, chyba że jest to przeciwwskazane. Kontrast dożylny nie jest konieczny w przypadku TK klatki piersiowej w celu diagnostyki przerzutów do płuc.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p>NICE 2016a (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak</u> W przypadku uznania, że występuje konflikt interesów, członek komisji jest wykluczany z udziału w pracach nad tematem.</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania kobimetynibu w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600.</p> <p>Kobimetynib w skojarzeniu z wemurafenibem nie jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych z mutacją BRAF V600. We wszystkich analizach przedstawionych komisji oceniającej przyrostowe wskaźniki efektywności kosztów (ICER) wyniosły ponad 100 000 funtów na każdy rok życia skorygowany o jakość (QALY). Jest to znacznie powyżej zakresu zwykle uważanego za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS.</p>
<p>NICE 2016b (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak</u> W przypadku uznania, że występuje konflikt interesów, członek komisji jest wykluczany z udziału w pracach nad tematem.</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami.</p> <p>Wytyczne zalecają trametynib w połączeniu z dabrafenibem (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) jako opcję leczenia czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych z mutacją BRAF V600 tylko wtedy, gdy firma zapewnia trametynib i dabrafenib z rabatami uzgodnionymi w schematach dostępu dla pacjentów.</p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p>	<p>Krajowe wytyczne kliniczne dotyczące czerniaka skóry.</p> <p>Trametynib w połączeniu z dabrafenibem jest zalecany pacjentom z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIC lub czerniakiem w stadium IV z mutacją BRAF V600.</p>

7. Dowody naukowe w ramach strategii wyszukiwania

W celu identyfikacji badań pierwotnych, które pozwoliłyby na określenie kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego dot. leczenia czerniaka skóry, jak również monitorowania terapii, w dn. 18.09.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline via PubMed. Jak również zweryfikowano piśmiennictwo odnalezionych w wyniku ww. badań/publikacji.

Podczas wyszukiwania wykorzystano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka (szczegółowe informacje – Zał 3 oraz Zał 4).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych (11 publikacji naukowych) dotyczących stosowania terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem (*coBRIM*, *BRIM7*) oraz dabrafenibem i trametynibem (*COMBI-V*, *COMBI-D*, *COMBI-DT*, *Schreuer 2017*) w populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem skóry (stadium III lub IV) z mutacją BRAF. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej, tj. Tabela 10.

Zgodnie z treścią odnalezionych badań (*coBRIM*, *BRIM7*) głównym kryteriami włączenia do terapii skojarzonej VEM+COB były: wiek ≥ 18 lat; potwierdzony nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak z mutacją BRAF V600 oraz sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG.

W przypadku terapii DAB+TRAM wskazywano głównie następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat, stadium IIIC lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1 oraz sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG (*COMBI-V*; *COMBI-D*). W przypadku badań *COMBI DT* i *Schreuer 2017*, odniesiono się dodatkowo do populacji z wcześniejszą monoterapią inhibitorami BRAF, gdzie w wyniku terapii DAB+TRAM populacja ta charakteryzowała się zmniejszeniem komórek z mutacją BRAF V600 cyrkulujących w krwiobiegu w 8 dniu pierwszego cyklu, a mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 13 tygodni (*COMBI-DT*).

Do kryteriów wyłączenia z terapii w przypadku VEM+COB zalicza się przede wszystkim: stan sprawności ≥ 2 wg ECOG; leczenie inhibitorami BRAF lub MEK w wywiadzie; radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia; istotne klinicznie zaburzenia czynności serca, zmiany w OUN, nowotwór inny niż czerniak z mutacją BRAF, stan patologiczny siatkówki oka, kobiety w ciąży/karmiące.

Co do kryteriów wyłączenia z terapii DAB+TRAM zalicza się przede wszystkim: wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK, lub terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku; przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.) oraz historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe. W przypadku badań dot. populacji ze wcześniej stosowanym leczeniem BRAFi wśród głównych kryteriów wyjścia wskazuje się m.in. obecnie otrzymywaną terapię przeciwnowotworową; toksyczność zgodną z CTCAE, występowanie ww. schorzeń, ale również skorygowany QTc ≥ 480 ms.

Przedstawione badania wskazują, że zarówno w terapii DAB+TRAM, jak i VEM+COB, leczenie powinno być prowadzone do momentu: wycofania zgody przez pacjenta (brak chęci do leczenia), wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby.

W ramach monitorowania terapii i realizacji badań diagnostycznych w trakcie leczenia przedmiotowymi technologiami wskazywano zasadność wykonywania: oceny guza poprzez badanie TK (na początku, a potem co 8 tyg.); badań laboratoryjnych wątroby, hematologicznych, biochemicznych; regularny nadzór okulistyczny, kardiologiczny i dermatologiczny (Dreno 2017).

Tabela 10. Badania ze wskazań rejestracyjnych zgodnie z ChPL oraz odnalezione w wyniku strategii wyszukiwania

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania
Terapia dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem kobimetynibu i wemurafenibu		
<p>coBRIM – NCT01689519 (Ascierto 2016¹¹; Dreno 2017¹², Larkin 2014¹³ wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III – podwójnie zaślepione)</p>	<p>Grupa COB (kobimetynib) i VEM (wemurafenib) vs Grupa placebo i VEM <u>Dawkowanie:</u> – doustnie kobimetynib (60 mg raz na dobę przez 21 dni, następnie 7-dniowy okres przerwy w każdym 28-dniowym cyklu) – lub placebo, w skojarzeniu z doustnym wemurafenibem (960 mg dwa razy na dobę).</p>	<p><u>Kryteria włączenia populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 lat; • potwierdzony histologicznie nieoperacyjny czerniak w stadium IIIC lub czerniak w stadium IV z mutacją BRAF V600 wykrytą za pomocą testu PCR w czasie rzeczywistym; • zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg RECIST (ver. 1.1), oceniane na podstawie TK, • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG, • właściwe funkcjonowanie pod względem hematologicznym, hepatologicznym, kardiologicznym i czynności nerek, • oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH), • oczekiwana długość życia – co najmniej 12 tygodni, • pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu, jeśli ich stan był stabilny przez co najmniej 3 tygodnie. <p><u>Czas trwania leczenia do momentu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wycofania zgody przez pacjenta (brak chęci do leczenia), • wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, • progresji choroby (kontynuacja leczenia po progresji choroby lub przejściu do innego leczenia alternatywnego nie była dozwolona). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w stanie sprawności od 2 wg ECOG, • leczenie inhibitorami BRAF lub MEK w wywiadzie; • radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia; • poważny zabieg chirurgiczny lub uraz w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia; • nowotwór inny niż czerniak z mutacją genu BRAF aktywny lub występujący w czasie poprzednich 3 lat • stan patologiczny siatkówki oka będący czynnikiem ryzyka neuroczuciowego odwarstwienia siatkówki, centralnej retinopatii surowiczej, niedrożności żyły siatkówki lub wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej; • inne czynniki ryzyka niedrożności żyły siatkówki; • istotne klinicznie zaburzenia czynności serca w wywiadzie;

¹¹ Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., ... & De La Cruz-Merino, L. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(9), 1248-1260.

¹² Dréno, B., R bas, A., Larkin, J., Ascierto, P. A., Hauschild, A., Thomas, L., ... & McKenna, E. F. (2017). Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafen b in the coBRIM study. *Annals of Oncology*, 28(5), 1137-1144.

¹³ Larkin J., Ascierto P., Dreno B., et al., Combined vemurafen b and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma, *New England Journal of Medicine*. 2014 371 (20): 1867-1876

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania
		<ul style="list-style-type: none"> • aktywne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym • trwająca uogólniona niepoddająca się kontroli choroba o ciężkim nasileniu; • zaburzenia wchłaniania lub inne stany, mogące utrudniać wchłanianie badanych leków w wywiadzie; • kobiety w ciąży lub karmiące; • brak chęci lub brak możliwości stosowania się do procedur badania; • przyjmowanie w czasie 7 dni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie dziurawca, hiperforyny lub soku grejfrutowego. <p><u>Monitorowanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena guza poprzez badanie tomografii komputerowej na początku leczenia, a potem co 8 tygodni; • Badania laboratoryjne wątroby, hematologiczne, biochemiczne (przeprowadzono na początku leczenia, w dniach 1 i 15 cyklu 1-6, a następnie w pierwszym dniu kolejnych cykli); • Pomiar jakości życia pacjentów oraz regularne monitorowanie bezpieczeństwa leczenia przez niezależny komitet. • Regularny nadzór okulistyczny, kardiologiczny i dermatologiczny (Dreno 2017). <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>pierwszorzędowy</i>: czas wolny od progresji choroby (PFS), • <i>drugorzędowy</i>: czas przeżycia całkowitego (OS). <p><u>Wyniki badania:</u></p> <p>Włączono 495 chorych na nieoperacyjnego czerniaka z obecnością mutacji w genie BRAF V600 i losowo przydzielono do ramienia otrzymującego VEM+COB lub placebo i VEM.</p> <p>Wyniki wcześniejszej analizy wykazały, że po czasie obserwacji z medianą wynoszącą 7,3 miesiąca, leczenie skojarzone istotnie wydłużyło PFS w porównaniu do monoterapii wemurafenibem (9,9 vs 6,2 miesiąca, $p < 0,0001$). Dodatkowo obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało aż 68% chorych w ramieniu leczenia skojarzonego w porównaniu z jedynie 45% chorych w ramieniu z wemurafenibem ($p < 0,0001$).</p> <p>Uaktualniona analiza po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 14,2 miesiąca wykazała, że mediana PFS na podstawie oceny badaczy u chorych w ramieniu leczenia skojarzonego i monoterapii wynosiła odpowiednio 14,2 i 7,2 miesiąca ($p < 0,0001$). Wykazano również poprawę w zakresie OS (odpowiednio 22,3 i 17,4 miesiąca, $p=0,005$), a obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u odpowiednio 70% i 50% chorych. Analiza po dodatkowym okresie obserwacji wykazała również, że odsetek chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź był wyższy niż wykazywała pierwsza analiza, co wynikało z faktu, że część chorych odnosi korzyści z długotrwałego leczenia.</p> <p>Działania niepożądane terapii skojarzonej były podobne do wcześniej raportowanych, leczenie było dobrze tolerowane, a wydłużona obserwacja nie wykazała również nowych toksyczności.</p>
<p>NO25395 (BRIM7¹⁴; badanie fazy Ib)</p>	<p>Grupa VEM+COB</p> <p>Dawkowanie: Kobimetyn b w dawce 60, 80 lub 100 mg raz na dobę zgodnie z harmonogramem 14 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem wykazującym mutację BRAF V600 (potwierdzoną za pomocą testu Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test); • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG, • brak wcześniejszego leczenia inwazyjnym biotemem BRAF, • wykazano progresję choroby w wyniku leczenia samym Zelborafem® (wemurafenib).

¹⁴ Pozyskano z: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2014-05-07.htm>, dostęp z 20.09.2019

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania
	<p>przyjmowania leku/ 14 dni przerwy; 21 dni/ 7 dni przerwy lub w sposób ciągły przez 28 dni, a Zelboraf 720 lub 960 mg dwa razy dziennie w sposób ciągły.</p> <p>W dalszym etapie badania wybrano następujący schemat leczenia: kobimetynib 60 mg raz na dobę przez 21/7 i Zelboraf (720 mg lub 960 mg dwa razy dziennie).</p>	<p><u>Wyniki badania:</u></p> <p>W badaniu zastosowano Cotellic i wemurafenib u 129 pacjentów: 63 nie było wcześniej leczonych inhibitorami BRAF, a u 66 nastąpiła progresja choroby po wcześniejszej terapii wemurafenibem.</p> <p>W grupie 63 pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF, 20 pacjentów przeszło wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe (systemowe) zaawansowanego czerniaka, spośród których większość (80%) otrzymała immunoterapię.</p> <p>Wyniki badania NO25395 dla populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF odpowiadały zasadniczo wynikom badania coBRIM. U pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF (n=63) uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 87%, przy czym u 16% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 14,3 miesiący. Mediana PFS u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF wynosiła 13,8 miesiący przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 20,6 miesiący.</p> <p>W grupie pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu wemurafenibem (n=66) uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi 15%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6,8 miesiący. Mediana PFS u pacjentów z progresją choroby po leczeniu wemurafenibem wynosiła 2,8 miesiący, z medianą czasu obserwacji 8,1 miesiący.</p> <p>W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BRAF, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 28,5 miesiąca (95% CI 23,3-34,6).</p> <p>W grupie pacjentów z progresją choroby w czasie leczenia inhibitorem BRAF, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca (95% CI 6,7-11,1).</p>
Terapia dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu		
<p>COMBI-V (Robert 2015¹⁵, Grob 2015¹⁶; badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 3 fazy)</p>	<p>Grupa DAB (dabrafenib) i TRAM (trametynib) [dawkowanie: dabrafen b 150 mg BID + trametynib 2 mg/d]</p> <p>vs</p> <p>Grupa VEM (wemurafenib) [dawkowanie: 960 mg BID]</p>	<p><u>Kryteria włączenia populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • stadium IIIC lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.121; • status 0 lub 1 wg ECOG . <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; • wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); • przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); • historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>pięroszorzędowy</i>: czas przeżycia całkowitego (OS),

¹⁵ Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., ... & Chiarion-Sileni, V. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametin b. New England Journal of Medicine, 372(1), 30-39.

¹⁶ Grob, J. J., Amonkar, M. M., Karaszewska, B., Schachter, J., Dummer, R., Mackiewicz, A., ... & Rutkowski, P. (2015). Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafen b monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Oncology, 16(13), 1389-1398.

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania																																				
		<ul style="list-style-type: none"> <i>drugorzędowe</i>: przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo. <p><u>Wyniki badania:</u> <i>Liczba pacjentów:</i> Grupa DAB+TRAM: 352 Grupa VEM: 352 <i>Utrata pacjentów z badania</i> Grupa DAB+TRAM: 16 (4,5%) Grupa VEM: 28 (8%) Analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii wemurafenibem (COMBI-V).</p> <table border="1" data-bbox="786 647 2166 813"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Porównanie</th> <th rowspan="2">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="2">DAB+TRAM</th> <th colspan="2">Komparator</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana OS, m-ce (95%CI)</th> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana OS, m-ce (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAB+TRAM vs. VEM</td> <td>12</td> <td>100/352 (28)</td> <td>NR</td> <td>122/352 (35)</td> <td>17,2</td> <td>0,69 (0,53; 0,89) p=0,005</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>**liczba zgonów; NR – nie osiągnięte (not reached)</i></p> <p><i>Jakość życia</i> U pacjentów z grupy DAB+TRAM, jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej ceny stanu zdrowia była klinicznie istotnie lepsza w 40. tygodniu oraz istotnie statystycznie i klinicznie lepsza we wszystkich analizowanych punktach czasowych (8-48 tyg. oraz w momencie progresji choroby) w porównaniu z pacjentami z grupy wemurafenibu. W grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z monoterapią wemurafenibem stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę w domenach funkcjonowania fizycznego, społecznego i pełnienia ról społecznych we wszystkich punktach czasowych. Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią wemurafenibem w domenie funkcjonowania emocjonalnego we wszystkich punktach czasowych (zmiany istotne klinicznie w 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby), oraz pamięci i koncentracji w 8, 16, 32, 48 tyg. i w momencie progresji choroby. <i>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</i> Ryzyko progresji choroby w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie monoterapii.</p> <table border="1" data-bbox="786 1190 2166 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Porównanie</th> <th rowspan="2">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="2">DAB+TRAM</th> <th colspan="2">Komparator</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana PFS, m-ce (95%CI)</th> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana PFS, m-ce (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAB+TRAM vs. VEM</td> <td>12**</td> <td>bd./352 (bd.)</td> <td>12,6</td> <td>bd./352 (bd.)</td> <td>7,3</td> <td>0,61 (0,51; 0,73) p<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Bd – brak danych; ** nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji dla PFS</i></p>	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	DAB+TRAM vs. VEM	12	100/352 (28)	NR	122/352 (35)	17,2	0,69 (0,53; 0,89) p=0,005	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./352 (bd.)	12,6	bd./352 (bd.)	7,3	0,61 (0,51; 0,73) p<0,001
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM			Komparator		HR (95% CI)																															
		n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)																																	
DAB+TRAM vs. VEM	12	100/352 (28)	NR	122/352 (35)	17,2	0,69 (0,53; 0,89) p=0,005																																
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)																																
		n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)																																	
DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./352 (bd.)	12,6	bd./352 (bd.)	7,3	0,61 (0,51; 0,73) p<0,001																																

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania																													
		<p><i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</i> Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa dla terapii DAB+TRAM vs monoterapii.</p> <table border="1" data-bbox="786 368 2166 534"> <thead> <tr> <th data-bbox="786 368 1059 475">Porównanie</th> <th data-bbox="1059 368 1352 475">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="3" data-bbox="1352 368 1760 405">DAB+TRAM</th> <th colspan="3" data-bbox="1760 368 2166 405">Komparator</th> </tr> <tr> <td data-bbox="786 405 1059 475"></td> <td data-bbox="1059 405 1352 475"></td> <th data-bbox="1352 405 1536 475">n/N (%)</th> <th data-bbox="1536 405 1682 475">Mediana, (95%CI)</th> <th data-bbox="1682 405 1760 475">m-ce</th> <th data-bbox="1760 405 1944 475">n/N (%)</th> <th data-bbox="1944 405 2067 475">Mediana, (95%CI)</th> <th data-bbox="2067 405 2166 475">m-ce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="786 475 1059 534">DAB+TRAM vs. VEM</td> <td data-bbox="1059 475 1352 534">12**</td> <td data-bbox="1352 475 1536 534">bd./351 (bd.)</td> <td data-bbox="1536 475 1682 534">13,8 (11,0; NR)</td> <td data-bbox="1682 475 1760 534"></td> <td data-bbox="1760 475 1944 534">bd./350 (bd.)</td> <td data-bbox="1944 475 2067 534">7,5 (7,3; 9,3)</td> <td data-bbox="2067 475 2166 534"></td> </tr> </tbody> </table>						Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM			Komparator					n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./351 (bd.)	13,8 (11,0; NR)		bd./350 (bd.)	7,5 (7,3; 9,3)	
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM			Komparator																										
		n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce																								
DAB+TRAM vs. VEM	12**	bd./351 (bd.)	13,8 (11,0; NR)		bd./350 (bd.)	7,5 (7,3; 9,3)																									
<p>COMBI-D (Long 2015¹⁷, Long 2014¹⁸, Schadendorf 2015¹⁹; badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepa próba, 3 faza)</p>	<p>Grupa DAB+TRAM [dawkowanie: dabrafenib 150 mg BID + trametynib 2 mg/d] Vs Grupa DAB [dawkowanie: dabrafenib 150 mg BID + placebo]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stadium IIIC lub IV czerniaka z mutacją BRAF V600E lub V600K; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.121; status 0 lub 1 wg ECOG <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub MEK; wcześniejsza terapia systemowa w zaawansowanym lub przerzutowym czerniaku (dozwolona terapia systemowa w leczeniu uzupełniającym); przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.); historia lub udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe; <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>pierwszorzędowe:</i> przeżycie wolne od progresji (PFS); <i>drugorzędowe:</i> przeżycie całkowite (OS), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, HRQoL, bezpieczeństwo, farmakokinetyka. <p><u>Wyniki badania:</u> <i>Liczba pacjentów</i> Grupa DAB+TRAM: 211 Grupa DAB: 211</p>																													

¹⁷ Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., De Braud, F., Larkin, J., ... & Chiarion-Sileni, V. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 386(9992), 444-451.

¹⁸ Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., ... & Chiarion Sileni, V. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 371(20), 1877-1888.

¹⁹ Schadendorf, D., Amonkar, M. M., Stroyakovskiy, D., Levchenko, E., Gogas, H., De Braud, F., ... & Larkin, J. (2015). Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*, 51(7), 833-840.

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania																																									
		<p><i>Utrata pacjentów z badania</i> Grupa DAB+TRAM: 17 (8%) Grupa DAB: 10 (5%) <i>Przeżycie całkowite (OS)</i> Analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych terapią skojarzoną w stosunku do monoterapii dabrafenibem (COMBI-D).</p> <table border="1" data-bbox="786 483 2163 691"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Porównanie</th> <th rowspan="2">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="2">DAB+TRAM</th> <th colspan="2">Komparator</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana OS, m-ce (95%CI)</th> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana OS, m-ce (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAB+TRAM vs. DAB</td> <td>Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)</td> <td>99/211 (47)</td> <td>25,1 (19,2; NR)</td> <td>123/212 (58)</td> <td>18,7 (15,2; 23,7)</td> <td>0,71 (0,55; 0,92) p=0,0107</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>**liczba zgonów</i></p> <p><i>Jakość życia</i> U pacjentów z grupy DAB+TRAM, jakość życia związana ze zdrowiem określona na podstawie zmiany ogólnej ceny stanu zdrowia była statystycznie istotnie lepsza niż w grupie monoterapii dabrafenibem w 8., 16. i 24. tygodniu. Istotną statystycznie poprawę u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z pacjentami leczonymi dabrafenibem zaobserwowano ponadto w domenach: funkcjonowania fizycznego w 16. i 40. tyg., ról społecznych w 24. i 32. tyg., pamięci i koncentracji w 40. tyg., oraz funkcjonowania społecznego w 32. i 40. tyg. Powyższe zmiany w jakości życia pomiędzy grupą terapii skojarzonej a grupą komparatora należy zaliczyć do kategorii zmian małych, lub nawet nieistotnych klinicznie (domena funkcjonowania fizycznego). Nie zaobserwowano różnicy jakości życia pomiędzy grupą dabrafenibu i trametyn bu w porównaniu do grupy dabrafenibu w domenie funkcjonowania emocjonalnego.</p> <p><i>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</i> Ryzyko progresji choroby w grupie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametyn bem było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie monoterapii.</p> <table border="1" data-bbox="786 1078 2163 1270"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Porównanie</th> <th rowspan="2">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="2">DAB+TRAM</th> <th colspan="2">Komparator</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana PFS, m-ce (95%CI)</th> <th>n**/N (%)</th> <th>Mediana PFS, m-ce (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAB+TRAM vs. DAB</td> <td>Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)</td> <td>139/211 (66)</td> <td>11,0 (8,0; 13,9)</td> <td>162/212 (76)</td> <td>8,8 (5,9; 9,3)</td> <td>0,67 (0,53; 0,84) p=0,0004</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>** nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji dla PFS</i></p>						Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	99/211 (47)	25,1 (19,2; NR)	123/212 (58)	18,7 (15,2; 23,7)	0,71 (0,55; 0,92) p=0,0107	Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	139/211 (66)	11,0 (8,0; 13,9)	162/212 (76)	8,8 (5,9; 9,3)	0,67 (0,53; 0,84) p=0,0004
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)																																					
		n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana OS, m-ce (95%CI)																																						
DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	99/211 (47)	25,1 (19,2; NR)	123/212 (58)	18,7 (15,2; 23,7)	0,71 (0,55; 0,92) p=0,0107																																					
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM		Komparator		HR (95% CI)																																					
		n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)	n**/N (%)	Mediana PFS, m-ce (95%CI)																																						
DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	139/211 (66)	11,0 (8,0; 13,9)	162/212 (76)	8,8 (5,9; 9,3)	0,67 (0,53; 0,84) p=0,0004																																					

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania																													
		<p><i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</i> Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa dla terapii DAB+TRAM vs monoterapii.</p> <table border="1" data-bbox="786 368 2166 534"> <thead> <tr> <th data-bbox="786 368 1061 475">Porównanie</th> <th data-bbox="1061 368 1368 475">Czas obserwacji, m-ce</th> <th colspan="3" data-bbox="1368 368 1765 405">DAB+TRAM</th> <th colspan="3" data-bbox="1765 368 2166 405">Komparator</th> </tr> <tr> <td data-bbox="786 405 1061 475"></td> <td data-bbox="1061 405 1368 475"></td> <th data-bbox="1368 405 1541 475">n/N (%)</th> <th data-bbox="1541 405 1765 475">Mediana, (95%CI)</th> <th data-bbox="1765 405 1937 475">m-ce</th> <th data-bbox="1368 475 1541 534">n/N (%)</th> <th data-bbox="1541 475 1765 534">Mediana, (95%CI)</th> <th data-bbox="1765 475 2166 534">m-ce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="786 475 1061 534">DAB+TRAM vs. DAB</td> <td data-bbox="1061 475 1368 534">Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)</td> <td data-bbox="1368 475 1541 534">86/144 (60)</td> <td data-bbox="1541 475 1765 534">12,9 (9,4; 19,5)</td> <td data-bbox="1765 475 1937 534"></td> <td data-bbox="1368 534 1541 587">79/113 (70)</td> <td data-bbox="1541 534 1765 587">10,6 (9,1; 13,8)</td> <td data-bbox="1765 534 2166 587"></td> </tr> </tbody> </table>						Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM			Komparator					n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	86/144 (60)	12,9 (9,4; 19,5)		79/113 (70)	10,6 (9,1; 13,8)	
Porównanie	Czas obserwacji, m-ce	DAB+TRAM			Komparator																										
		n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce	n/N (%)	Mediana, (95%CI)	m-ce																								
DAB+TRAM vs. DAB	Mediana: 20 (DAB+TRAM), 16 (DAB)	86/144 (60)	12,9 (9,4; 19,5)		79/113 (70)	10,6 (9,1; 13,8)																									
<p>COMBI-DT (Chen 2016²⁰; badanie open-label II fazy)</p>	<p>Grupa: DAB+TRAM <u>Dawkowanie:</u> – doustnie trametin b 2 mg raz dziennie; – doustnie dabrafen b 150mg dwa razy dziennie (12 godzinna przerwa między dawkami).</p>	<p><u>Kryteria włączenia populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥16 lat + świadoma zgoda pacjenta, potwierdzony histologicznie/cytologicznie czerniak stopnia IV lub nawracający lub nieoperacyjny III stopnia z mutacją BRAF V600; wcześniejsza monoterapia inhibitorami BRAF (BRAFi) - pacjenci muszą mieć zmiany nowotworowe, które są odporne lub odporne na selektywny inhibitor BRAF (RO5185426 lub GSK2118436), zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg RECIST (1.1), sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecnie otrzymywana terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia lub terapia biologiczna) z wyjątkiem selektywnego inhibitora RAF, brak wcześniejszego leczenia jednocześnie selektywnym inhibitorem BRAF (RO5185426, GSK2118436) i selektywnym inhibitorem MEK (AZD6244, GSK1120212), stosowanie zabronionego leku lub gdy pacjent wymaga któregośkolwiek z tych leków podczas leczenia przedmiotowym produktem leczniczym, poważna operacja w ciągu ostatnich 3 tygodni, radioterapia lub immunoterapia w ciągu ostatnich 2 tygodni, nierozwiązana toksyczność większa niż 4 stopnia 1 NCI-Common Toxicity Criteria for Adverse Effects (CTCAE) z poprzedniej terapii przeciwnowotworowej, występowanie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), niedrożność żył siatkówki lub centralna retinopatia surowicza w historii choroby lub czynnik predysponujący do ww. jednostek chorobowych, występowanie czynnej choroby przewodu pokarmowego lub innej choroby, która znacząco zakłóci wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, przerzuty do mózgu, ostre zespoły wieńcowe (w tym zawał mięśnia sercowego i niestabilna dławica piersiowa), angioplastyka wieńcowa lub stentowanie 																													

²⁰ Chen, G., McQuade, J. L., Panka, D. J., Hudgens, C. W., Amin-Mansour, A., Mu, X. J., ... & Creasy, C. A. (2016). Clinical, molecular, and immune analysis of dabrafenib-trametin b combination treatment for BRAF inhibitor–refractory metastatic melanoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA oncology*, 2(8), 1056-1064.

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania
		<p>w ciągu ostatnich 6 miesięcy, w historii pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> • skorygowany QTc\geq480 ms (\geq500 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa), • niekontrolowane arytmie (ale pacjenci z kontrolowanym migotaniem przedsionków przez >1 miesiąc przed pierwszym dniem rozpoczęcia badania – mogą być zakwalifikowani), • niewydolność serca klasy II, III lub IV zgodnie z systemem klasyfikacji funkcjonalnej New York Heart Association (NYHA), • nieprawidłowa morfologia zastawki serca (pacjenci z minimalnymi nieprawidłowościami mogą być włączeni do badania, jeśli zostaną uznane za nieistotne klinicznie), • kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • natychmiastowa/opóźniona reakcja nadwrażliwości lub uczulenie na leki lub którykolwiek z ich składników, • niekontrolowana cukrzyca, nadciśnienie lub inne schorzenia, które mogą zakłócać ocenę toksyczności, • rozpoznany niedobór dehydrogenazy fosforanowej glukozy, • niechęć do kontynuacji leczenia. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>pierwszorzędowy</i>: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) • <i>drugorzędowy</i>: czas przeżycia całkowitego (OS), czas wolny od progresji choroby (PFS), <p><u>Wyniki badania:</u></p> <p>Wśród zakwalifikowanej do badania grupy pacjentów (n=23), odsetek pacjentów ze stwierdzoną przez badaczy ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 10%, wskaźnik kontroli choroby (DCR) – 45%, natomiast mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) to 13 tygodni. Korzyści kliniczne były powiązane z okresem trwania wcześniejszego podawania BRAFi >6 miesięcy (DCR = 73% w porównaniu do 11% w przypadku okresu przyjmowania BRAFi poniżej sześciu miesięcy, p=0,02) oraz zmniejszeniem komórek z mutacją BRAF V600 cyrkulujących w krwiobiegu w 8 dniu pierwszego cyklu (DCR=75% vs 18% dla braku redukcji, p=0,015), ale nie z leczeniem wstępnym mutacji/aktywacji szlaku MAPK (kinazy aktywowanej mitogenami).</p> <p>Biopsje podczas leczenia wykazały, że poprzez leczenie CombiDT nie udało się osiągnąć znaczącego hamowania szlaku MAPK lub naciekania immunologicznego u większości pacjentów.</p>
<p>Schreuer 2017²¹ (prospektywne badanie II fazy, jednoramienne, bez zaślepienia)</p>	<p>Grupa: DAB+TRAM <u>Dawkowanie:</u> – doustnie trametyn b 2 mg raz dziennie; – doustnie dabrafen b 150mg dwa razy dziennie (12 godzinna przerwa między dawkami).</p>	<p>Modele przedkliniczne sugerują, że część z nabytych mechanizmów oporności na inhibitory BRAF może być odwracalna jeśli podawanie inhibitorów jest wstrzymane przez dany okres czasu, a następnie wznowione jest ich podanie (<i>rechallange</i>).</p> <p><u>Kryteria włączenia populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zaawansowanym czerniakiem i obecnością mutacji BRAF, u których wcześniej nastąpiła progresja po leczeniu inhibitorami BRAF i którzy przerwali leczenie na co najmniej 12 tygodni, • progresja choroby oceniana zgodnie ze skalą RECIST w wersji 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia/czas trwania leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia progresji (ale pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia pomimo progresji jeśli w opinii badaczy nadal osiągalni korzyści kliniczną),

²¹ Schreuer, M., Jansen, Y., Planken, S., Chevolet, I., Seremet, T., Kruse, V., & Neyns, B. (2017). Combination of dabrafen b plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology*, 18(4), 464-472.

Badanie	Interwencja	Opis/wyniki badania
		<ul style="list-style-type: none"> • nieakceptowalne działania niepożądane, • wycofanie zgody na udział w badaniu lub zgon. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>pierwszorzędowy</i>: odsetek pacjentów ze stwierdzoną przez badaczy ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR), • <i>drugorzędowy</i>: czas przeżycia całkowitego (OS), czas wolny od progresji choroby (PFS), bezpieczeństwo wznowienia terapii DAB+TRAM. <p><u>Wyniki badania:</u></p> <p>Do badania włączono 25 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami BRAF, MEK lub BRAF+MEK. 22 pacjentów przerwało leczenie inhibitorami BRAF na co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. W 1. linii leczenia pacjentom podawano VEM w monoterapii (24%), DAB w monoterapii (12%) lub DAB+TRAM (64%).</p> <p>W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu obserwacji po ponownym podaniu DAB+TRAM wynosiła 6,8 mies. (IQR: 5,7; 12,2). Potwierdzona częściowa odpowiedź została odnotowana u 8 z 25 pacjentów (32%, 95% CI: 15; 54), z czego u 6 występowały wcześniej przerzuty do OUN (u 3 odnotowano regresję przerzutów, z czego 1 nie otrzymał wcześniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN). Spośród pacjentów z częściową odpowiedzią, 6 otrzymało DAB+TRAM, natomiast 2 VEM lub DAB w monoterapii przed włączeniem do badania. Podczas fazy <i>rechallenge</i> u jednego pacjenta otrzymującego wcześniej monoterapię DAB stabilna choroba utrzymywała się przez 5,3 mies.</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w zakresie mediany czasu przerwy w przyjmowaniu inhibitorów BRAF (z lub bez inhibitora MEK) pomiędzy grupą chorych odpowiadających na leczenie (29,5 tyg., IQR: 22,0; 44,8) i nieodpowiadających (26,0 tyg., IQR: 15,0; 32,5, p=0,157). Wszystkie częściowe odpowiedzi na leczenie były osiągnięte w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Stabilizację choroby odnotowano u 10 pacjentów (40%, 95% CI: 21; 61). U 7 chorych (28%) zdiagnozowano progresję choroby w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia badania.</p> <p>Mediana PFS podczas fazy <i>rechallenge</i> wyniosła 4,9 mies. (95% CI: 3,6; 6,2), natomiast podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (z lub bez inhibitora MEK) wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 4,8; 9,1). Nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania przerwy w leczeniu inhibitorami BRAF/MEK a PFS. Mediana OS nie została osiągnięta.</p> <p>W trakcie badania sprawdzano także poziom DNA pochodzącego z komórek nowotworowych z mutacją BRAF (BRAF ctDNA) we krwi pacjentów podczas fazy <i>rechallenge</i>. W okresie od 5 kwietnia 2014 r. do 31 czerwca 2016 r. pobrano 165 próbek krwi od 25 pacjentów uczestniczących w badaniu.</p> <p>U pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie odnotowano istotnie niższą liczbę kopii BRAF ctDNA po 2 tygodniach leczenia w porównaniu do pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź (p=0,040). Po 2 tygodniach, liczba kopii BRAF ctDNA oraz frakcji znacząco spadła w porównaniu z pomiarem wyjściowym (p=0,007). U 4 z 22 pacjentów (18%) odnotowano wzrost liczby kopii BRAF ctDNA przed stwierdzeniem progresji choroby. Obecność BRAF ctDNA we krwi po 2 tygodniach leczenia była związana ze zniższymi PFS (1,8 mies. [95%CI: 1,2; 2,4] vs 5,9 mies. [95%CI: 4,9; 6,9], p=0,001). Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy statusem wg ECOG a PFS. U pacjentów z podwyższonym poziomem LDH nie uzyskali obiektywnej odpowiedzi i charakteryzowali się znacząco gorszymi wynikami w zakresie PFS (mediana PFS=1,8 mies. [95%CI: 1,2; 2,4] vs 5,5 mies. [95%CI: 4,4; 6,6], p<0,001).</p> <p>Zgodnie z wnioskowaniem autorów badania, monitorowanie poziomu BRAF ctDNA może stanowić biomarker u pacjentów z czerniakiem leczonych inhibitorami BRAF/MEK.</p>

8. Rozwiązania międzynarodowe

W celu analizy stosowania terapii skojarzonej w leczeniu czerniaka (VEM+COB oraz DAB+TRAM) przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe rozwiązań międzynarodowych. Dokonano przeglądu niesystematycznego stron internetowych krajowych organizacji odpowiedzialnych za finansowanie i/lub organizację opieki zdrowotnej (Wielka Brytania, Nowa Zelandia, Kanada Ontario, Niemcy, Irlandia, Szwecja, Francja, Norwegia i Belgia). Odnaleziono informacje dla sześciu krajów (Wielka Brytania, Nowa Zelandia, Kanada Ontario, Niemcy, Irlandia i Belgia).

Terapia skojarzona z zastosowaniem VEM+COB jest finansowana w Kanadzie (Ontario), Belgii oraz w Irlandii, natomiast terapia z zastosowaniem DAB+TRAM w: Wielkiej Brytanii, Kanadzie (Ontario), Niemczech, Belgii oraz Irlandii.

Żadna z omawianych terapii nie jest stosowana w Nowej Zelandii, jednakże raporty dotyczące stosowania omawianych terapii skojarzonych jest w etapie weryfikacji, obecnie nie uzyskały rekomendacji PHARMAC rządowa agencja podejmująca decyzje o finansowaniu leków i wyrobów medycznych w Nowej Zelandii).

W Kanadzie (Ontario) obie terapie skojarzone są finansowane w ramach programu *Exceptional Access Program* (EAP), który ułatwia pacjentom dostęp do leków, które nie są finansowane w ramach *Ontario Drug Benefit* (ODB) lub w przypadku, gdy nie jest dostępna żadna alternatywa.

W analizowanych krajach kryteria włączania do terapii skojarzonych były analogiczne, uwzględniały m. in. pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium III lub IV, z potwierdzoną badaniem mutacją genu BRAF, pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami BRAF i/lub MEK i statusem sprawności 0-1 wg ECOG (Irlandia, Belgia). Zwrócono uwagę, że terapia powinna być kontynuowana do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Tabela 11. Zestawienie rozwiązań międzynarodowych w przedmiotowym wskazaniu

Kraj	Nazwa dokumentu (przypis)	Terapia skojarzona	Kryteria włączenia/wykluczenia	Data rozpoczęcia finansowania
Wielka Brytania	National Cancer Drugs Fund List, 2019 ²²	Trametyn b + dabrafenib	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie czerniakiem z mutacją genu BRAF V600. Nieresekcyjny czerniak w stadium III lub IV. Pacjenci nie leczeni wcześniej inhibitorami BRAF i MEK (wyjątek brak progresji po wcześniejszym adjuwantowym leczeniu dabrafenibem i trametynibem lub pacjenci otrzymujący odpowiednie dawki enkorafenibu i binimetynbu z powodu zaawansowania choroby jednakże leczenie zostało przerwane z powodu utrzymującej się toksyczności ograniczającej dawkowanie). Uwaga: sekwencyjne leczenie nie jest zlecane z enkorafenibem i binimetynibem, a następnie w przypadku wystąpienia progresji - dabrafenibem i trametyn b. Pacjent w dobrym stanie sprawności wg ECOG pozwalającym na tolerowanie	20 września 2016 r.

²² National Cancer Drugs Fund List, (Including list of NICE approved and baseline funded drugs/indications from 1st April 2016 with criteria for use) ver1.149, 3 września 2019 r. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/09/national-cdf-list-ver1.149.pdf> (dostęp: 23.09.2019 r.)

			<p>leczenia skojarzonego.</p> <p>Terapia skojarzona kontynuowana do momentu utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta (wyjątek: pacjenci włączeni do badania INTERIM – leczenie przerywane dozwolone i może być prowadzone w grupie eksperymentalnej).</p> <p>Monitorowanie czy leczenie powinno być kontynuowane, ocena stanu pacjenta zaplanowana przez co najmniej 8 pierwszych tygodniami przed końcem leczenia.</p> <p>Niedozwolone są przerwy w leczeniu trwające dłużej niż 6 tygodni za wyjątkiem dozwolonych 4-tygodniowych cykli w celu oceny i leczenia toksyczności lub chorób współistniejących .</p> <p>Trametynib w terapii skojarzonej z dabrafenibem należy stosować zgodnie z ChPL.</p>	
Nowa Zelandia	PTAC meeting held on 10 & 11 August 2017 (minutes for web publishing) ²³	Kobimetyn b + wemurafenib	<p>Terapia nie jest finansowana w omawianym wskazaniu.</p> <p>Komitet podkreśla, że na podstawie obecnie opublikowanych danych leczenie skojarzone dabrafenib/trametyn b i wemurafenib/kobimetynib, ma taki sam lub podobny wynik w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF.</p> <p>Wniosek o finansowanie terapii skojarzonej w omawianym wskazaniu jest rozpatrywany przez komitet PTACK (The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee). Komitet wskazuje potrzebę wykonania analizy nowych danych naukowych.</p>	-
	Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meeting held at PHARMAC on 13 April 2018 (minutes for web publishing) ²⁴	Dabrafen b + trametynib	<p>Terapia nie jest finansowana w omawianym wskazaniu</p> <p>Wniosek o finansowanie jest rozpatrywany. Komitet ds. leczenia raka uznał podkreślił potrzebę wykonania analizy nowych dowodów naukowych.</p>	-
	PHARMAC ²⁵	Niwolumab	<p>Wstępne kryteria włączenia:</p> <p>Pacjent z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem w</p>	1 czerwca 2016 r.

²³ PTAC meeting held on 10 & 11 August 2017 (minutes for web publishing) Pozyskano z: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-08.pdf#page=20&zoom=100,0,63>, dostęp z 23.09.2019 r.

²⁴ Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meeting held at PHARMAC on 13 April 2018 (minutes for web publishing) Pozyskano z: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-04.pdf>, dostęp z 23.09.2019 r.

²⁵ Pozyskano z <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-06-10-nivolumab-opdivo/>, dostęp z 24.09.2019 r.

			<p>stadium III lub IV.</p> <p>Pacjent z mierzalną chorobą określoną przez obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany w CT lub MRI.</p> <p>Niwolumab należy stosować w maksymalnej dawce 3 mg / kg co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 tygodni (6 cykli).</p> <p>Oceniono wyjściowe ogólne obciążenie guzem.</p> <p>Poinformowano pacjenta, że początkowy finansowany okres leczenia niwolumabem nie będzie kontynuowany dłużej niż 12 tygodni, jeśli w tym czasie choroba będzie postępować.</p> <p>Prolongowane kryteria włączenia:</p> <p>Uzyskanie przez pacjenta całkowitej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST lub uzyskanie przez pacjenta częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST lub pacjent ze stabilną chorobą wg kryteriów RECIST oraz</p> <p>Odpowiedź na leczenie w docelowych zmianach chorobowych została oceniona na podstawie oceny radiologicznej (tomografii komputerowej lub MRI) po ostatnim okresie leczenia;</p> <p>Brak dowodów na progresję choroby zgodnie z kryteriami RECIST</p> <p>Leczenie pozostaje klinicznie odpowiednie i pacjent odnosi z niego korzyści; i</p> <p>Niwolumab będzie stosowany w maksymalnej dawce 3 mg / kg co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 tygodni (6 cykli).</p>	
	PHARMAC ²⁶	Pembrolizumab	<p>Wstępne kryteria włączenia:</p> <p>Pacjent z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem w stadium III lub IV.</p> <p>Pacjent z mierzalną chorobą określoną przez obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany CT lub MRI.</p> <p>A bo:</p> <p>Pacjent nie otrzymał finansowanego niwolumabu; lub</p> <p>Pacjent otrzymał wstępną zgodę specjalnego organu na niwolumab i zaprzestał przyjmowania niwolumabu w okresie 12 tygodni z powodu nietolerancji; i</p> <p>Brak progresji choroby, gdy</p>	1 września 2016 r.

²⁶ Pozyskano z: <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-08-02-pembrolizumab-nivolumab/>, dostęp z 24.09.2019 r.

			<p>pacjent przyjmował niwolumab; i Pembrolizumab należy stosować w maksymalnej dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie przez maksymalnie 12 tygodni (4 cykle); i</p> <p>Wyściowy pomiar całkowitego obciążenia guzem jest udokumentowany</p> <p>Dokumentacja potwierdzająca, że pacjent został poinformowany, że początkowy finansowany okres leczenia pembrolizumabem nie będzie kontynuowany dłużej niż 12 tygodni (4 cykle), jeśli choroba będzie postępować w tym czasie.</p>	
Kanada	CCO Formulary - May 2019 ²⁷	Kobimetinib + wemurafenib	<p>Odpowiedni w ramach standardowej opieki nad pacjentami.</p> <p>Do leczenia paliatywnego.</p> <p>Do leczenia pacjentów z nieleczonym wcześniej lub przerzutowym czerniakiem III lub IV stopnia nieresekcyjnego z mutacją BRAF V600 lub</p> <p>Przed leczeniem konieczne jest potwierdzenie mutacji BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu.</p> <p>Nie potwierdzono stosowania u pacjentów z mutacją BRAF V600K (ograniczone dane).</p> <p>Brak danych potwierdzających zastosowanie tej kombinacji w leczeniu czerniaka nieskórnego, u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub w mniej powszechnych mutacjach BRAF V600.</p> <p>Cykl powtarzany co 28 dni do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>	Brak informacji (dodatkowe finansowanie publiczne, Exceptional Access Program).
	Cancer Care Ontario -Drugs ²⁸	Trametyn b + dabrafenib	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.</p> <p>W przypadku wystąpienia przerzutów do mózgu – przy braku objawów możliwe stosowanie terapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Progresja choroby lub wystąpienie nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p>Brak mutacji genu BRAF V600 lub obecność genu dzikiego.</p> <p>Wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu.</p>	<p>Brak daty rozpoczęcia finansowania.</p> <p>Terapia finansowana w ramach <u>Exceptional Access Program</u></p>

²⁷Cancer Care Ontario Formulary - May 2019. Pozyskano z: https://www.cancercareontario.ca/en/system/files_force/COBIVEMU_SKIN_ME_P.pdf?download=1, dostęp z 24.09.2019 r.

²⁸ Pozyskano z: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44331>, dostęp z 24.09.2019 r.

Niemcy	Bundesministerium für Gesundheit ²⁹	Trametyln b + dabrafenib	<p>Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z czerniakiem w stadium III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji.</p> <p>Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia: 1 200 do 1 590 pacjentów.</p> <p>Przed przyjęciem trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem mutację BRAF V600 u pacjentów należy potwierdzić za pomocą zatwierzonego testu.</p>	Przyjęcie nowego rozporządzenia w sprawie produktów leczniczych objętych kontraktowaną opieką medyczną 22 marca 2019 r.
	Bundesministerium für Gesundheit ³⁰	Trametyln b + dabrafenib	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.</p> <p>Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ok. 1 400 pacjentów.</p> <p>Przed przyjęciem dabrafenibu mutację BRAF V600 u pacjentów należy potwierdzić potwierdzonym testem. Skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego nie zostało ustalone, dlatego dabrafenibu nie należy stosować u pacjentów z czerniakiem (z genem BRAF typu dzikiego).</p>	Przyjęcie nowego rozporządzenia w sprawie produktów leczniczych objętych kontraktowaną opieką medyczną 17 marca 2016 r.
Irlandia	NHS - Cancer Drugs Approved for Reimbursement ³¹ (NCCP Chemotherapy Regimen. Cobimetinib and Vemurafenib Therapy ³²)	Kobimetyn b + wemurafenib	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.</p> <p>Potwierdzenie obecności mutacji genu BRAF V600</p> <p>Status sprawności wg ECOG 0-1</p> <p>LVEF > 50%</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>Nadwrażliwość na kobimetynib, wemurafenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czerniak złośliwy z mutacją</p>	<p>Kwiecień 2018 r.</p> <p>(wemurafenib w monoterapii finansowany od marca 2013 r.)</p> <p>Finansowanie przez Primary Care Reimbursement Service (PCRS).</p>

²⁹ Bundesministerium für Gesundheit (2016). Pozyskano z: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=0c3068296e9309ab7495822e175e7bbd&fts_search_list.destHistoryId=99393&fts_search_list.selected=2fe7ccf559f9af93&state.filename=BAanz%20AT%2012.04.2016%20B3, dostęp z 25.09.2019r.

³⁰ Jw.

³¹ Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/cdmp/new.html>, dostęp z 24.09.2019 r.

³² Health Services Executive - HSE (2019). NCCP Chemotherapy Regimen. VEM+COB. Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/melanoma/cobimetinib%20and%20vemurafenib%20therapy.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.

			<p>genu BRAF typu dzikiego. Poprzednie niepowodzenie leczenia inhibitorem BRAF. Odstęp QT dłuższy niż 500 milisekund (nie zaleca się leczenia wemurafanbem) Jednoczesne leczenie lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QT. Niekontrolowane nieprawidłowości elektrolitowe (np. Hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Karmienie piersią.</p>	
	NHS - Cancer Drugs Approved for Reimbursement. (NCCP Chemotherapy Regimen. Trametinib and Dabrafenib Therapy ³³)	Trametinib + dabrafenib	<p>Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Potwierdzenie obecności mutacji genu BRAF V600. Status ECOG 0-1 Oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące Można rozważyć leczenie sekwencyjne, jeśli pacjenci nie tolerują przepisanej terapii inhibitorem BRAF, a następnie zmienić na alternatywne leczenie. Kryteria wyłączenia: Nadwrażliwość na dabrafenib, trametinib lub dowolną substancję pomocniczą. Niekontrolowane nieprawidłowości elektrolitowe (np. Hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia). Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Cięża. Karmienie piersią. Czerniak złośliwy z genem typu dzikiego. Niepowodzenie leczenia inhibitorem BRAF i/lub MEK.</p>	<p>Kwiecień 2018 r. (dabrafenib w monoterapii finansowany od września 2014 r.) Finansowanie przez Primary Care Reimbursement Service (PCRS).</p>
Belgia	New oncology reimbursements in Belgium ³⁴	Wemurafenib + kobimetinib	<p>Wskazania: Leczenie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami i mutacją BRAFV600</p>	Od 2018 r. (brak dokładnej daty)
	New oncology reimbursements in Belgium ³⁵	Trametinib + dabrafenib	<p>Refundowane leczenie trametinibem w skojarzeniu z dabrafenibem (dabrafenib)</p>	1 lutego 2017 r.

³³Health Services Executive - HSE (2019). NCCP Chemotherapy Regimen. DAB+TRAM. Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/melanoma/dabrafenib%20and%20trametinib%20therapy.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.

³⁴Specenier, P. (2018). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Oncol 12(1):33-34.

			finansowany również w monoterapii) w zaawansowanym czerniaku z mutacją BRAFV600.	
	New oncology reimbursements in Belgium ³⁶	Pembrolizumab	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Monoterapia u pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) czerniakiem.</p> <p>Pacjenci w wieku 18 lat lub powyżej.</p> <p>Status sprawności wg ECOG 0-1</p> <p>Dawkowanie 2 mg / kg co trzy tygodnie, leczenie można kontynuować tak długo, jak obserwuje się korzyść kliniczną i tak długo, jak pacjent toleruje terapię.</p> <p>Pacjent może otrzymać refundację tylko jednego leku będącego inhibitorem PD-1. Pacjent leczony nivolumabem nie może przejść na leczenie pembrolizumabem i odwrotnie.</p>	20 kwietnia 2016 r.

³⁵ Specenier, P. (2017). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Oncol 11(1):29-32. Pozyskano z: <https://www.bsmo.be/wp-content/uploads/Specenier-P-2017-111-29-32.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.

³⁶ Specenier, P. (2016). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Onco 10(3):110. Pozyskano z: <https://www.bsmo.be/wp-content/uploads/Specenier-P-2016-10-110.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.

9. Analiza finansowania przedmiotowych programów lekowych

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³⁷ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. finansowane są substancje:

- w ramach programu lekowego B.48:
 - Wemurafenib;
 - Kobimetynib;
- w ramach programu lekowego B.72:
 - Dabrafenibum;
 - Trametinibum.

Szczegóły finansowania przedstawia Tabela 12.

W ramach prac nad oceną zmian w programach lekowych: B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) polegających na złączeniu ww. programów w jeden program lekowy B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) wraz z ujednoczeniem kryteriów wejścia oraz wyjścia i monitorowania terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu a także dabrafenibu i trametynibu, zweryfikowano również opublikowane dotychczas przez Agencję analizy weryfikacyjne lub wnioski refundacyjne dotyczące zastosowania ww. terapii skojarzonych/produktów leczniczych w omawianym wskazaniu.

Szczegółowe informacje przedstawia Tabela 13.

³⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r>, dostęp z 25.09.2019

Tabela 12. Produkty lecznicze finansowane w programie lekowym B.48 i B.72 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r.)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. Powl., 240 mg	56 tabl. Powl.	05909990935581	2017-03-01	3 lata	1108.0, Wemurafen b	6761,88	7099,97	7099,97	B.48.	bezpłatny	0
Kobimetyn b	Cotellic, tabl. Powl., 20 mg	63 szt.	05902768001136	2019-03-01	2 lata	1158.0, Kobimetynib	21985,63	23084,91	23084,91	B.48.	bezpłatny	0
Dabrafen bum	Tafinlar, kaps. Twarde, 50 mg	120 kaps.	05909991078591	2019-03-01	2 lata	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	20006,77	21007,11	21007,11	B.72.	bezpłatny	0
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. Twarde, 50 mg	28 kaps.	05909991078584	2019-03-01	2 lata	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	4668,25	4901,66	4901,66	B.72.	bezpłatny	0
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. Twarde, 75 mg	120 kaps.	05909991078645	2019-03-01	2 lata	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	30010,15	31510,66	31510,66	B.72.	bezpłatny	0
Dabrafenibum	Tafinlar, kaps. Twarde, 75 mg	28 kaps	05909991078607	2019-03-01	2 lata	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	7002,37	7352,49	7352,49	B.72.	bezpłatny	0
Trametinibum	Mekinist, tabl. Powl., 0,5 mg	30 tabl. (but.)	05909991141813	2019-03-01	2 lata	1157.0, Trametyynib	6237,00	6548,85	6548,85	B.72.	bezpłatny	0
Trametinibum	Mekinist, tabl. Powl., 2 mg	30 tabl. (but.)	05909991141851	2019-03-01	2 lata	1157.0, Trametyynib	24948,00	26195,40	26195,40	B.72.	bezpłatny	0

Tabela 13. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego – charakterystyka dotychczasowych analiz Agencji z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu oraz dabrafenibu i trametynibu

AWA/ Rekomendacja Prezesa	Wnioskowana technologia (produkt leczniczy)	Wnioskowane wskazanie	Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy	Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji	Dodatkowe informacje/uwagi
OT.4351.27.2016 14.10.2016 r. ³⁸ (pozytywna)	Cotellic (kobimetynib)	Czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43)	W przypadku KOB+VEM W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 56,18 mln zł w 1. roku refundacji, ➢ 91,19 mln zł w 2. roku refundacji. W wariancie z RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 44,74 mln zł w 1. roku refundacji, ➢ 70,21 mln zł w 2. roku refundacji. 	W związku z rozbieżnościami dotyczącymi populacji docelowej dla terapii KOB+VEM w szacunkach ekspertów i danych przedstawionych przez NFZ analitycy uznali, że ilość pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę jest najbliższa faktycznej liczbie osób, u których wnioskowana technologia będzie miała zastosowanie. Na tej podstawie, oraz przy nie stwierdzeniu innych błędów bądź ograniczeń w modelu, które mogłyby mieć wpływ na wiarygodność przedstawionej analizy, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.	Terapia kobimetynibem (Cotellic) w skojarzeniu z wemurafenibem (Ze boraf) nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Jednak inna opcja terapeutyczna o tym samym mechanizmie działania oraz populacji docelowej była oceniana w Agencji w lipcu 2016 r. – trametyn b+dabrafenib. W związku z tym w niniejszej AWA porównano wyniki otrzymane w obu analizach.
OT.4351.19.2016 ³⁹ 08.07.2016 r. (negatywna)	Tafinlar (dabrafenib), Mekinist (trametyn b).	Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyn bem	W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 70,76 mln zł w 1. roku refundacji, ➢ 125,90 mln zł w 2. roku refundacji. w wariancie z RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 12,2 mln zł w 1. roku refundacji ➢ 21,4 mln zł w 2. roku refundacji. 	W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 105,5 mln zł w 1. roku refundacji, ➢ 188,4 mln zł w 2. roku refundacji. W wariancie z RSS nastąpi wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 29,3 mln zł w 1. roku refundacji, ➢ 52,5 mln zł w 2. roku refundacji. 	W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo, chociaż zawiera znaczne ograniczenia. Dotyczą one przede wszystkim niedoszacowania wie kości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz nieuwzględnienia obowiązującego RSS dla przyjętych w analizie komparatorów wemurafenibu i dabrafenibu.

³⁸ AOTMiT (2016). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43) Pozyskano z: [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), dostęp z 25.09.2019

³⁹ AOTMiT (2016). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametyn b) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyn bem. Pozyskano z: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_\[dabrafenib\]_MEKINIST_\[trametynib\]_2016%2007%2008.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_[dabrafenib]_MEKINIST_[trametynib]_2016%2007%2008.pdf), dostęp z 25.09.2019

10. Dane NFZ w zakresie przedmiotowych programów lekowych

W tabelach poniżej przedstawiono opracowanie danych dotyczące liczby pacjentów z czerniakiem skóry objętych leczeniem w 2018 roku w ramach ocenianych programów lekowych: B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) sporządzone w oparciu o dostępne statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia.

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe pozyskanie bardziej szczegółowych danych, jak np. wartości refundacji (wg kwoty rozliczonej) leków stosowanych w katalogu programów lekowych czy też zestawienia w podziale na poszczególne grupy wiekowe.

Zestawienie ogólnej liczby pacjentów z czerniakiem skóry objętych leczeniem w 2018 roku w ramach ocenianych programów lekowych obrazuje poniższa tabela.

Tabela 14. Liczba pacjentów z czerniakiem skóry objęta leczeniem w ramach programów lekowych (opracowanie własne w oparciu o dane NFZ)

Zakres świadczeń	Kod	Liczba pacjentów
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY	03.0000.348.02	252
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH	03.0000.359.02	982
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM	03.0000.372.02	393
Suma		1449

Liczba pacjentów objęta zakresem świadczeń w ramach programu B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych była diametralnie wyższa w porównaniu do programu B.48 Leczenie czerniaka skóry oraz B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem. W ocenie analityków Agencji na wzrost liczby pacjentów w ww. programie wpływają przyjęte szersze kryteria kwalifikacji do leczenia.

Drugi pod względem kwalifikacji okazał się program B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem z liczbą pacjentów 393.

Poniżej przedstawiono statystykę liczby pacjentów z czerniakiem skóry objęta leczeniem w ramach programów lekowych w podziale na płeć.

Tabela 15. Liczba pacjentów z czerniakiem skóry objęta leczeniem w ramach programów lekowych w podziale na płeć (opracowanie własne w oparciu o dane NFZ)

Zakres świadczeń	Kod	Liczba pacjentów – mężczyźni	Liczba pacjentów – kobiety	Suma
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY	03.0000.348.02	133	119	252
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH	03.0000.359.02	562	420	982
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM	03.0000.372.02	213	180	393
Suma		813	636	1449

Uzyskane dane wskazują, iż liczba mężczyzn objęta leczeniem w ramach wszystkich omawianych programów lekowych jest większa w stosunku do liczby kobiet (813 vs 636). Liczba mężczyzn objęta programem B.72 w porównaniu do liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.48 była wyższa (213 vs 133).

W ramach analizy opracowano także statystkę liczby pacjentów z uwagi na tryb udzielania świadczeń.

Tabela 16. Liczba pacjentów z czerniakiem skóry objęta leczeniem w ramach programów lekowych w podziale na tryb udzielania świadczenia (opracowanie własne w oparciu o dane NFZ)

Zakres świadczeń	Kod	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Suma
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY	03.0000.348.02	28	37	225	252
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH	03.0000.359.02	840	306	57	982
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM	03.0000.372.02	23	44	379	393
Suma		877	377	618	1449

Największa liczba pacjentów została objęta leczeniem w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (877) oraz przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym (618).

11. Podsumowanie

Ministerstwo Zdrowia zaproponowało wprowadzenie zmian w ramach programów lekowych dot. leczenie czerniaka skóry, polegających na złączeniu dotychczasowych programów w jeden program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”, a tym samym ujednoczeniu kryteriów wejścia/wyjścia i monitorowania terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem wemurafenibu (VEM) i kobimetynibu (COB) oraz dabrafenibu (DAB) i trametynibu (TRAM).

Nowy program lekowy poprzez ujednoczenie kryteriów i uwzględnienie wszystkich terapii skojarzonych refundowanych w ramach środków publicznych w zakresie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych jest czytelny i w klarowny sposób określa, jakie są warunki włączenia do poszczególnych rodzajów leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że kryteria wejścia i wyjścia terapii dla skojarzonego leczenia z zastosowaniem VEM+COB oraz DAB+TRAM w ww. aktualizacji programu, są tożsame.

W stosunku do treści poprzednich programów lekowych wnioskodawca w zakresie kryteriów kwalifikacji wyklucza kryteria dotyczące: *rozpoczęcia leczenia w programie w czasie powyżej 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym oraz braku wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF* (kryteria adekwatne dla pierwotnego programu B.48). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, kryteria te nie mają odzwierciedlenia w wytycznych, jak również w aktualnych ChPL. Jedynie w badaniach coBRIM i COMBI-DT wskazuje się, że „radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia” powinna stanowić kryterium wyłączenia z terapii skojarzonej. Natomiast w przypadku kryterium dot. *braku wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF*, zgodnie z opinią konsultanta w dz. onkologii klinicznej, zapis ten był niezasadny ze względu na ryzyko pozbawienia chorych możliwości leczenia inhibitorami BRAF i MEK w sytuacji nawrotu choroby.

W zakresie kryteriów wyłączenia z udziału, wnioskodawca wykreśla zapisy dotyczące: *toksyczności leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria)* (kryterium uwzględnione w B.72) oraz *pogorszenia stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym* (kryterium uwzględnione w B.48). Kryteria te znajdują jednak odzwierciedlenie w ChPL, natomiast nie odnaleziono rekomendacji potwierdzających ich zasadność.

W kwestii badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, wnioskodawca nie uwzględnia zapisu dotyczącego: *oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej* (badanie zawarte w pierwotnych programach B.48 i B.72). Badanie to zostało wzięte pod uwagę w charakterystykach produktów leczniczych uwzględniających wemurafenib i kobimetynib jako istotny element monitorowania wartości parametrów laboratoryjnych czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu lub częściej podczas leczenia.

W wyniku analizy odnalezionych w ramach strategii wyszukiwania badań (uwzględnionych też w treści ChPL) wyodrębniono główne kryteria włączenia/wyłączenia z terapii skojarzonej VEM+COB oraz DAB+TRAM, jak i informacje na temat badań stosowanych w monitorowaniu terapii. Zweryfikowane w wyniku ww. analizy kryteria znajdują w dużej mierze odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego przesłanego przez wnioskodawcę.

Zarówno w przypadku VEM+COB (*coBRIM, BRIM7*), jak i DAB+TRAM (*COMBI-V; COMBI-D*) zasadne jest uwzględnienie wieku pacjenta (≥ 18 lat), potwierdzenie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF oraz potwierdzenie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG.

Kryteria wyłączenia z leczenia różniły się w zależności od rodzaju skojarzonych terapii, jednak wśród wspólnych założeń przedstawiano: wcześniejszą terapię inhibitorami BRAF lub MEK, zmiany w zakresie OUN (w tym przerzuty do mózgu), udowodnione ryzyko sercowo-naczyniowe.

W terapii DAB+TRAM oraz VEM+COB, leczenie powinno być prowadzone do momentu: wycofania zgody przez pacjenta, wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby.

W ramach monitorowania terapii i związanych z nią badań diagnostycznych, w odnalezionych badaniach wskazywano na zasadność wykonywania: oceny nowotworu poprzez TK (na początku, a potem co 8 tyg.), badań laboratoryjnych w zakresie parametrów wątrobowych, hematologicznych, biochemicznych oraz regularny nadzór okulistyczny, kardiologiczny i dermatologiczny (Dreno 2017).

W analizowanych – w ramach rozwiązań międzynarodowych – krajach, tj. UK, Nowej Zelandii, Kanady (Ontario), Niemiec, Irlandii i Belgii, kryteria włączenia do terapii skojarzonych były analogiczne, uwzględniały m. in. pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium III lub IV, z potwierdzoną badaniem mutacją genu BRAF, pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami BRAF i/lub MEK i statusem sprawności 0-1 wg ECOG (Irlandia, Belgia). Dodatkowo wskazywano, że terapia powinna być kontynuowana do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Przeprowadzona przez Agencję analiza rekomendacji/wytycznych klinicznych wykazała, że terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK u pacjentów z nieresekcyjnym (stadium III) oraz uogólnionym czerniakiem skóry (stadium IV) jest zalecana w danym wskazaniu (ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017, SIGN 2017). Przed rozpoczęciem leczenia należy jednak potwierdzić występowanie mutacji BRAF (ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017, SIGN 2017). Warto dodać, że brytyjska organizacja NICE (NICE 2016a) nie zaleca stosowania COB w skojarzeniu z VEM (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) z uwagi na przekroczenie progu opłacalności interwencji założonego przez NHS (ICER > ponad 100 tys. funtów/QALY).

Wytyczne nie zalecają przerwania terapii w wyniku progresji choroby, jednocześnie rozpoznanie wtórnych nowotworów skóry w wyniku leczenia wemurafenibem jest wskazaniem do leczenia miejscowego, ale nie wymaga odstawienia leku (Rutkowski 2017).

Odnalezione rekomendacje zalecają, zgodnie z zawartymi w proponowanym programie lekowym zapisami, w ramach monitorowania leczenia wykonywanie rutynowych badań laboratoryjnych u pacjentów w stadium III/IV czerniaka skóry (AAD 2019, ECCO 2018, Rutkowski 2017, SIGN 2017). W diagnostyce i monitorowaniu leczenia zalecane jest także wykonywanie badania TK lub rezonansu magnetycznego mózgu u pacjentów ze stopniem zaawansowania IIC lub powyżej i/lub z dodatkowymi objawami ze strony OUN (SIGN 2017, ECCO 2018, Rutkowski 2019, NCCN 2019). Wytyczne zalecają również badanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy (NCCN 2019, Rutkowski 2019, SIGN 2017) a także badań TK innych lokalizacji lub innych badań obrazowych (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta (Rutkowski 2019, AAD 2019, NCCN 2019). Za zasadną uznaje się również ocenę przedmiotową skóry pacjenta (AAD 2019, NCCN 2019, Rutkowski 2017), nie odnaleziono jednak rekomendacji dot. oceny skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych.

W przedmiotowej analizie nie odnaleziono jednak jednoznacznych zaleceń różnicujących ścieżki postępowania diagnostycznego i/lub terapeutycznego dla analizowanych terapii skojarzonych z zastosowaniem VEM+COB i DAB+TRAM.

Trzeba zaznaczyć, że zgodnie z treścią dotychczasowych rekomendacji Prezesa w zakresie przedmiotowych terapii, objęcie leczeniem w skojarzeniu DAB+TRAM w przedmiotowym wskazaniu jest bardziej kosztowne niż terapia VEM+COB.

Zgodnie z danymi NFZ za 2018 r., liczba pacjentów objęta zakresem świadczeń w ramach programu B.59 (982 pacjentów) była diametralnie wyższa w porównaniu do programu B.48 (252) czy B.72 (393). Największa liczba pacjentów została objęta leczeniem w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (877 pacjentów łącznie) oraz przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym (618 pacjentów).

Niniejsze opracowanie nie obejmuje analizy ekonomicznej, tym samym nie porównywano analizowanych schematów terapii (VEM+COB oraz DAB+TRAM) pod względem kosztów i wyników zdrowotnych, gdyż nie było to celem zlecenia otrzymanego z Ministerstwa Zdrowia. W przypadku gdy dowody naukowe potwierdzają porównywalne efekty obydwu technologii, dokonuje się wyłącznie porównania kosztów (analiza minimalizacji kosztów). Koszt zyskanej korzyści w związku z daną terapią powinien spełniać przyjęte kryterium „opłacalności”.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe podsumowanie informacji uwzględnionych w analizie celem oceny zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym B.59 dot. leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Tabela 17. Podsumowanie zgromadzonych danych poddanych analizie w przedmiotowym zleceniu

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
Kryteria kwalifikacji				
Rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry	+	Zgodne z założeniami badań: coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT, Schreuer 2017.	Wytyczne zalecają stosowanie terapii skojarzonej w leczeniu nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry u pacjentów z mutacją genu BRAF (SIGN 2017, ESMO 2015, EJC 2016, NCCN 2019, AAD 2019, ECCO 2018, Rutkowski 2017). Zalecane schematy obejmują: <ul style="list-style-type: none"> - DAB+TRAM (SIGN 2017, ESMO 2015, NICE 2016b, NCCN 2019, AAD 2019, Rutkowski 2017) - VEM+COB (ESMO, 2015, EJC 2016, NCCN 2019, AAD 2019, Rutkowski 2017). NICE 2016a nie zaleca stosowania VEM+COB ze względu na przekroczenie progu opłacalności interwencji wg NHS.	W ramach programu B.59 uwzględniono kryteria z programu B.48 w zakresie stopnia zaawansowania czerniaka III i IV (w programie B.72 wskazano stopień IIIC i IV). Kryterium zgodne z dokumentami ChPL, badaniami w nich uwzględnionymi oraz wytycznymi towarzystw naukowych.
Potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu	+	Jw.	Kryterium zgodne z wytycznymi (SIGN 2017). Wytyczne zalecają potwierdzenie mutacji BRAF przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem skóry, u których planowane jest leczenie systemowe inhibitorami BRAF i MEK (ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017).	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Kryterium zgodne z dokumentami ChPL, badaniami w nich uwzględnionymi oraz wytycznymi towarzystw naukowych (SIGN 2017, i u pacjentów z przerzutowym rakiem skóry - ESMO 2015, EJC 2016, AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, Rutkowski 2017).
Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST	-	Zgodne z badaniem coBRIM, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT, Schreuer 2017.	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. Wytyczne ECCO 2018 zalecają stosowanie systemu RECIST przy ocenie wyników chemioterapii.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Pozostaje ono w zgodzie z odnalezionymi badaniami klinicznymi, nie znajduje jednak odzwierciedlenia w ChPL i wytycznych klinicznych.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
Wiek \geq 18 lat	+	Zgodne z badaniami coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D. W badaniach COMBI-DT, Schreuer 2017 odnoszono się do populacji \geq 16 lat.	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. Wytyczne nie określają odrębnej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej dla osób $<$ 18 r.ż. Literatura onkologiczna dla dzieci sugeruje, że historia kliniczna czerniaka u dzieci i młodzieży przypomina chorobę osób dorosłych (ECCO 2018).	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Warto zaznaczyć, że ChPL sygnalizują włączenie do leczenia osób dorosłych, nie wskazują jednak dolnej wartości granicznej. Wytyczne nie odnoszą się do danego kryterium.
Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;	-	Zgodne z badaniem coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT (od 0 do 2).	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. W publikacji NICE 2019 odnajdujemy informację, iż w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ww. technologii u pacjentów z czerniakiem skóry (na podstawie których panel NCCN wydał rekomendacje) wykluczano pacjentów ze złym stanem ogólnym (innym niż stopień 0-1 w skali ECOG).	Przyjęto kryteria programu B.72 (w programie B.48 nie uwzględniano pomiaru stopnia sprawności). W ChPL i wytycznych nie ma odniesienia do ww. kryterium. Jako element kwalifikacji uwzględniane jest w badaniach coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT (od 0 do 2).
Brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu	+	Zgodne z badaniami coBRIM (ale przy stanie stabilnym przez \geq 3 tyg.); COMBI-V i COMBI-D (ale u pacjentów z brakiem wzrostu zmian chorobowych przez co najmniej 12 tyg.).	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, u których występuje choroba ogólnoustrojowa z przerzutami do OUN, terapia inhibitorami BRAF/MEK jest czasami oferowana jako terapia pierwszego rzutu. Po leczeniu przerzutów do OUN postępowanie w leczeniu pozaczaskowych są takie same, jak w przypadku pacjentów bez przerzutów do mózgu.	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48. W programie lekowym B.72 odniesiono się bardziej szczegółowo do danego kryterium sygnalizując, że kwalifikacji do leczenia jest możliwa „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 przerzuty do OUN stabilne przez \geq 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej”. W odnalezionych badaniach coBRIM czy COMBI-V, COMBI-D sygnalizuje się dokładnie, że pacjenci z przerzutami do mózgu mogą być uwzględnieni w leczeniu o ile ich stabilny stan utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie (VEM+COB) lub co najmniej 12 tyg. (DAB+TRYM).
Wielkość odstępu QTc w badaniu EKG \leq 500 ms;	+ ChPL Cotellic®; ChPL Zelboraf®	W badaniu COMBI-DT, skorygowany QTc \geq 480 ms (\geq 500 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa), traktowane jako kryterium wyłączenia.	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych.	Przyjęto zapis z programu B.48, uwzględniając również odstęp QTc równy 500 ms, a nie tylko wartości poniżej 500 ms. Zapis zgodny z treścią ChPL Cotellic® oraz ChPL Zelboraf®. W wytycznych nie odniesiono się do ww.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
				kryterium. W badaniu COMBI-DT kryterium nawiązujące do QTc traktowane jest jako element wyłączenia z badania.
Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	+	Zgodne z badaniem coBRIM.	Wytyczne zalecają wykonanie badań krwi u pacjentów z przerzutowym czerniakiem skóry przed rozpoczęciem terapii (AAD 2019, ECCO 2018, NCCN 2019, SIGN 2017).	Nowy zapis w ujednoliconym programie uwzględnia jedynie ogólne odniesienie do wyników badań morfologii i biochemicznych krwi. Nie odnosi się do konkretnych parametrów, jak w przypadku dotychczasowych programów lekowych B.48 i B.72. Zaznacza się jednak, że wyniki te powinny umożliwiać leczenie zgodnie z aktualną ChPL.
Brak przeciwwskazań do leczenia określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych	+	-	-	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych, odnoszące się do treści aktualnych ChPL.
Brak zapisu: rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie powyżej 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym.	-	coBRIM (jako kryterium wyłączenia: radioterapia paliatywna w czasie 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leczenia); COMBI-DT (również w zakresie kryteriów wyłączenia)	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. Wytyczne NCCN 2019 zalecają rozważenie wstrzymania stosowania inhibitorów BRAF i/lub MEK ≥ 3 dni przed lub po frakcjonowanej RTH i ≥ 1 dzień przed lub po SRS (lub innym schemacie z wysoką dawką na frakcję).	W ujednoliconym programie lekowym B.59 nie uwzględniono kryterium pochodzącego z programu B.48 tj. <i>rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie powyżej 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym</i> . Kryterium to nie odnajduje również jednoznacznego odzwierciedlenia w wytycznych, jak i w ChPL. W badaniu dot. terapii VEM+KOB odniesienie do radioterapii paliatywnej traktowane jest jako kryterium wyłączenia. Podobnie w badaniu COMBI-DT.
Brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie	+	coBRIM (szczegółowe odniesienie w ramach kryteriów wyłączenia z badania), COMBI-V/COMBI-D (odniesienie do ryzyka sercowo-naczyniowego w ramach kryteriów wyłączenia z badania); COMBI-DT (szczegółowe odniesienie w ramach kryteriów wyłączenia z badania)	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych.	Przyjęto ogólne kryteria dot. schorzeń towarzyszących (analogicznie do programu B.72). W programie B.48 przedstawiono konkretne schorzenia. Szczegółowo do danego kryterium odniesiono się w aktualnych ChPL oraz odnalezionych badaniach klinicznych (w ramach kryteriów wyłączenia).
Wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii	-	COMBI-DT (kryterium wykluczenia)	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych. Wytyczne EJC 2016, z uwagi na niską	Przyjęto kryterium z programu B.72, natomiast w programie B.48 założenie o wykluczonej jednoczesnej chemioterapii nie było

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
			skuteczność i wysoką toksycznosc w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, zalecają stosowanie u pacjentów z czerniakiem skóry chemioterapii tylko w szczególnych przypadkach (chemioterapię można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym z opornością na inhibitory kinazy).	uwzględnione. W badaniu dotyczącym terapii DAB+TRAM traktowano obecnie otrzymywaną terapię przeciwnowotworową jako kryterium wyłączenia.
Wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,	-	coBRIM (w ramach kryteriów wyłączenia z badania – współwystępowanie nowotworów)	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek	+	Zgodne z założeniami badań: coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT.	Brak szczegółowych zaleceń. Wytyczne AAD 2019 rekomendują leczenie kobiet w ciąży z uwzględnieniem bezpieczeństwa płodu.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Zgodne z odnalezionymi dowodami naukowymi, wytyczne nie odnoszą się jednak w sposób szczegółowy do tego kryterium.
Brak zapisu: brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF	-	W badaniu BRIM7 uwzględniono jako kryterium włączenia do leczenia; w badaniu COMBI-V/COMBI-D [wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF (BRAFi) lub MEK jak kryterium wyłączenia].	Zgodnie z opinią eksperta w zakresie onkologii klinicznej, zapis w programie B.48 był niezasadny ze względu na ryzyko pozbawienia chorych możliwości leczenia inhibitorami BRAF i MEK w sytuacji nawrotu choroby. W wytycznych brak zaleceń dotyczących niestosowania terapii skojarzonej BRAF/MEK u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BRAF. Skuteczność terapii skojarzonej inhibitorami BRAF/MEK u pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym czerniakiem jest tematem trwających badań. Wyniki badań fazy I / II wykazały, że u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF, kolejna terapia skojarzona inhibitorem BRAF / MEK była związana ze stosunkowo słabym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, PFS i OS, w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali wcześniejsze leczenia inhibitorem BRAF (NCCN 2019).	Nie uwzględniono kryterium z programu B.48, tj. <i>brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF</i> . Brak danego zapisu znajduje uzasadnienie w opiniach eksperckich, gdyż zmniejsza ryzyko pozbawienia leczenia pacjentów z nawrotem choroby. W odnalezionych wytycznych nie ma zaleceń dot. kwalifikacji do terapii osób z wcześniejszym leczeniem BRAFi.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
Określenie czasu trwania terapii				
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.	+	W odnalezionych badaniach wskazuje się, że czas trwania leczenia wyznacza: wycofanie zgody przez pacjenta, wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, progresja choroby.	Nie uwzględniono w odnalezionych wytycznych.	Podtrzymano wnioski z obu programów lekowych. W odnalezionych badaniach sygnalizuje się, że leczenie powinno trwać do momentu wycofania zgody przez pacjenta, wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, progresji choroby.
Kryteria wyłączenia				
Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby	+ ChPL Tafinlar® i ChPL Zelboraf®	Zgodne z coBRIM oraz Schreuer 2017.	Brak jednoznacznych zaleceń. Rozpoznanie wtórnych nowotworów skóry w wyniku leczenia wemurafenibem jest wskazaniem do leczenia miejscowego, ale nie wymaga odstawienia leku (Rutkowski 2017).	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72. Kryterium wyłączenia zgodne z ChPL Tafinlar® i ChPL Zelboraf®, jak również założeniami badań coBRIM oraz Schreuer 2017 (dotyczących obu rozpatrywanych terapii).
Utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;	+	Zgodne z kryteriami w badaniu COMBI-DT.	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Kryterium uwzględnione w ChPL oraz zgodne z założeniami badania COMBI-DT.
Brak zapisu, gdyż zapis powyżej dot. nieakceptowalnej toksyczności jest wystarczający: toksyczność — leczenia — z wystąpieniem — przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);	+	Jw.	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Uznano, że kryterium o „nieakceptowalnej toksyczności powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry” jest wystarczające.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
Brak zapisu: pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;	+	-	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Nie uwzględniono kryterium z programu B48 dot. <i>pogorszenia stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym</i> . Kryterium to znajduje odzwierciedlenie w ChPL, gdzie wskazuje się na pogorszenie stanu zdrowia pacjenta w kontekście zaburzeń widzenia, w związku z nowotworem.
Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	-	Zgodne z badaniem coBRIM (ale wg skali ECOG).	Czynnikami o znamionym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są m.in. stan sprawności (...)(Rutkowski 2017).	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72. Kryterium dot. obniżenia sprawności pacjenta nie było wcześniej uwzględnione w programie lekowym z zastosowaniem wemurafenibu i kobimetynibu (B.48). Polskie wytyczne wskazują na zasadność weryfikowania poziomu sprawności potencjalnych pacjentów. W badaniu coBRIM, dot. terapii VEM+KOB, literalnie wskazuje się, że pacjenci w stanie sprawności od 2 wg ECOG byli wyłączeni z badania.
pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;	-	Pomiar jakości życia pacjentów oraz regularne monitorowanie bezpieczeństwa leczenia powinno być elementem monitorowania terapii, zgodnie z coBRIM. Nie ma jednak informacji nt. danego kryterium jako kryterium wyłączenia z badania.	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. W odnalezionych dowodach naukowych nie ma odniesienia do kryterium pogorszenia jakości życia. W badaniu coBRIM wskazuje się jednak by pomiar jakości życia pacjentów był elementem monitorowania terapii.
nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;	+	W badaniu COMBI-DT odniesiono się do danego kryterium.	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych, które również pozostaje w zgodzie z ChPL i kryteriami wyłączenia z badania COMBI-DT.
rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie	-	Zgodne z badaniem coBRIM oraz Schreuer 2017.	Nie odnaleziono informacji w danym zakresie, w uwzględnionych w opracowaniu wytycznych.	Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych. Założenie zgodne z badaniem coBRIM oraz Schreuer 2017.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
Dawkowanie				
<p>Zarówno dawkowanie (kryteria i sposób modyfikacji) wemurafenibu i kobimetynibu, jak i dabrafenibu i trametynibu prowadzone jest zgodnie z ChPL.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu reakcji niepożądanych/specyficznych toksyczności można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p> <p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię: wemurafenibem lub dabrafenibem, aż do zakończenia leczenia.</p>	+	-	Brak zaleceń w danym zakresie.	Brak zmian. Podtrzymano kryterium z obu programów lekowych.
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu				
histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;	-	Zgodne z badaniem coBRIM oraz COMBI-DT.	Zgodne z ESMO 2015, NCCN 2019.	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Uwzględnione badania pozostają w zgodzie z wytycznymi i odnalezionymi badaniami klinicznymi.
ocena obecności mutacji BRAF V600;	+	Zgodne z badaniami coBRIM, BRIM7, COMBI-V, COMBI-D, COMBI-DT i Schreuer 2017.	<p>Zgodne z wytycznymi NCCN 2019.</p> <p>Wytyczne ESMO 2015 zalecają ocenę mutacji BRAF V600 w ramach diagnostyki wstępnej u pacjentów z uogólnionym czerniakiem skóry (stadium IV).</p> <p>Wytyczne AAD 2019 nie zalecają oceny mutacji</p>	

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
			<p>BRAF w ramach diagnostyki wstępnej u pacjentów z nieprzerzutowym czerniakiem skóry.</p> <p>Pozostałe rekomendacje zalecają ocenę mutacji genu BRAF (bez określenia kodonu V600) lub analizę molekularną u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry (stadium III i IV, czerniakiem uogólnionym, czerniakiem o wysokim ryzyku nawrotu) (ECCO 2018, EJC 2016, Rutkowski 2017, SIGN 2017).</p>	
morfologia krwi z rozmazem;	+	Zgodne z badaniem coBRIM (badania laboratoryjne parametrów wątrobowych, badania hematologiczne, biochemiczne).	<p>Zgodne z wytycznymi AAD 2019, ECCO 2018, Rutkowski 2017, SIGN 2017.</p> <p>Rutynowe badania krwi nie są zalecane w stadiach 0 i I-II czerniaka skóry. Rutynowe badania krwi w celu wykrycia wznowy nie są zalecane (NCCN 2019).</p>	
oznaczenia stężenia kreatyniny;	+	-	<p>Zgodne z wytycznymi Rutkowski 2017.</p> <p>Parametr oceniany w badaniach dot. bezpieczeństwa terapii inhibitorami BRAF/MEK (NCCN 2019).</p>	
oznaczenie stężenia bilirubiny;	+	Zgodne z badaniem coBRIM (badania laboratoryjne parametrów wątrobowych, badania hematologiczne, biochemiczne).	Zgodne z wytycznymi Rutkowski 2017.	
oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	+	Zgodne z badaniem coBRIM (badania laboratoryjne parametrów wątrobowych, badania hematologiczne, biochemiczne).	<p>Zgodne z wytycznymi Rutkowski 2017.</p> <p>Parametr oceniany w badaniach dot. bezpieczeństwa terapii inhibitorami BRAF/MEK (NCCN 2019).</p>	
oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH)	-	Zgodne z badaniem coBRIM.	Zgodne z wytycznymi w ramach diagnostyki u pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania czerniaka skóry - AAD 2019, EJC 2016, ESMO 2015, Rutkowski 2017, SIGN 2017, NCCN 2019.	<p>Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72. W programie lekowym z zastosowanie leczenia skojarzonego wemurafenibem i kobimetynibem (B.48) nie wykonywano badania oznaczenia stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Odnalezione wytyczne wskazują na zasadność wykonywania oznaczenia LDH, podobnie</p>

Propozycje zmian w zakresie programów lekowych dot. leczenia czerniaka skóry terapią skojarzoną – połączenie programów B.48, B.72 i B.59 w jeden program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

WS.4320.9.2019

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
				badania kliniczne wskazują poziom stężenia LDH jako wartość prognostyczną w zakresie leczenia czerniaka.
oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	+	Zgodne z badaniem coBRIM (badania laboratoryjne parametrów wątrobowych, badania hematologiczne, biochemiczne).	Brak jednoznacznych zaleceń w danym zakresie. Parametr oceniany w badaniach dot. bezpieczeństwa terapii inhibitorami BRAF/MEK (NCCN 2019).	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Pozostaje w zgodzie z ChPL Cotellic®, Zelboraf® oraz założeniami badania coBRIM.
Brak zapisu (nie ma uzasadnienia): oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;	- Niezgodne z ChPL Cotellic® i Zelboraf®, gdzie monitorowanie wartości parametrów laboratoryjnych czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego oraz raz w miesiącu podczas leczenia lub częściej jest istotne, obejmując m.in. <u>pomiar aktywności fosfatazy zasadowej (ALP)</u>	Zgodne z badaniem coBRIM (badania laboratoryjne parametrów wątrobowych, badania hematologiczne, biochemiczne).	Brak jednoznacznych zaleceń w danym zakresie. Parametr oceniany w badaniach dot. bezpieczeństwa terapii inhibitorami BRAF/MEK (NCCN 2019).	W programie B59 nie uwzględniono badania diagnostycznego z programów B.48 i B.72, tj. <i>oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej</i> , uznając, że badanie to nie znajduje uzasadnienia. Jednak w ChPL dot. Cotellic® i Zelboraf®, wskazuje się na zasadność wykonywania tego rodzaju pomiaru.
Oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Pozostaje w zgodzie z ChPL.
elektrokardiogram (EKG);	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie. W wytycznych ECCO 2018 określono, iż w przypadku pacjentów leczonych inhibitorami MEK	

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
			należy spełnić określone wymagania takie jak badania kardiologiczne (USG, EKG).	
ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie. Parametr oceniany w badaniach dot. bezpieczeństwa terapii inhibitorami BRAF/MEK (NCCN 2019).	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48. W programie lekowym skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynbem nie (B.72) przewidywano oceny frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Wykonanie badania zgodne z ChPL.
test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	-	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.
badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;	-	Zgodne z coBRIM.	Zgodne z wytycznymi (TK należy zaoferować pacjentom ze stopniem zaawansowania IIC lub powyżej – SIGN 2017). MRI głowy należy rozważyć, gdy wyniki CT są niejednoznaczne (SIGN 2017). Wytyczne nie zalecają TK lub MRI mózgu u osób bez dodatkowych objawów (ECCO 2018, Rutkowski 2019, NCCN 2019).	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72. W przypadku programu B.48 odnoszono się do TK lub rezonansu magnetycznego głowy. Znajduje odzwierciedlenie w wytycznych i badaniu coBRIM.
badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;	+	-	Zgodne z wytycznymi (NCCN 2019, Rutkowski 2019, SIGN 2017)	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Stanowisko pozostaje w zgodzie ChPL oraz odnalezionymi wytycznymi.
badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;	+	-	Zgodne z wytycznymi (NCCN 2019, Rutkowski 2019, SIGN 2017)	
badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją	-	-	Zgodnie z wytycznymi (Rutkowski 2019, AAD 2019, NCCN 2019).	

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;				
ocena przedmiotowa całej skóry;	+	Zgodnie z coBRIM (nadzór dermatologiczny).	Zgodne z wytycznymi (AAD 2019, NCCN 2019, Rutkowski 2017)	
badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	
badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).	-	Zgodne z odnalezionymi badaniami.	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	
Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.	+	Zgodne z odnalezionymi badaniami.	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	
Monitorowanie leczenia				
badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych	+	-	Brak zaleceń różnicujących terapie skojarzone i jednoznacznie określające częstość badań kontrolnych podczas monitorowania leczenia.	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48. Natomiast w programie lekowym B.72 okres wykonywania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej czy miednicy był krótszy, bo co 8-10 tygodni. Nie odnaleziono jednak zaleceń różnicujących terapie skojarzone i jednoznacznie określające częstość badań kontrolnych podczas monitorowania leczenia.
badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN	-	Zgodne z coBRIM (wskazywany okres co 8 tyg.).	Brak zaleceń różnicujących terapie skojarzone i jednoznacznie określające częstość badań kontrolnych podczas monitorowania leczenia.	W programie B.59 uwzględniono kryterium z programu B.72 ze zmianą częstotliwości wykonywania badania (TK lub RM mózgu) – wydłużając tym samym okres z 8-10 tygodni do

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
co 8-12 tygodni				8-12 tygodni. W programie B.48 nie odniesiono się do częstotliwości wykonywania TK czy RM mózgu. Nie odnaleziono jednak zaleceń różnicujących terapie skojarzone i jednoznacznie określające częstość badań kontrolnych podczas monitorowania leczenia. Zgodne z założeniami badania coBRIM, gdzie wskazywany okres wykonywania badania to co 8 tyg.
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;	-	-	Zgodnie z wytycznymi (Rutkowski 2019, AAD 2019, NCCN 2019).	Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych. Pozostaje ono w zgodzie z wytycznymi Rutkowski 2019, AAD 2019, NCCN 2019.
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);	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.48. W programie B.72 również uwzględniono dane kryterium, ale ze ściśle określonym momentem wykonywania oceny skóry pacjenta, tj. tuż przed rozpoczęciem leczenia, przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jednak nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie, pozostaje w zgodzie z ChPL.
EKG oraz oznaczenie stężenia elektrolitów wg aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego po miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Przyjęte stanowisko łączy kryteria z programu B.48 i B.72. W przypadku programu B.72 oprócz wykonania badania EKG, odniesiono się dokładnie do oznaczenia stężenia we krwi elektrolitów, uwzględniając pomiar sodu, potasu, wapnia i magnezu. Podkreślano w nim również znaczenie monitorowania ww. parametrów wśród pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w nowym programie lekowym nie odniesiono się do ww. kwestii).

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów nie rzadziej niż co 8-10 tygodni;	+	Zgodnie z badaniem coBRIM, jednak nie wskazuje ono dokładnej częstotliwości.	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	W przypadku programu B.72, częstotliwość była tożsama z nową wersją programu lekowego, natomiast dokładnie wymieniono zakres uwzględnionych badań w ramach morfologii i biochemii krwi, odnosząc się do: morfologii z rozmazem, stężenia we krwi glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, amylazy, fosfatazy zasadowej, kreatyniny, mocznika, bilirubiny, AST, ALT). W przypadku leczenia wemurafenibem i kobimetynibem w programie B.48 sugerowano wykonywanie danego badania nie rzadziej niż co 8 tygodni.
pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Przyjęto literalnie kryterium z programu B.72, w programie leczenia wemurafenibem i kobimetynibem (B.48) nie uwzględniano pomiaru temperatury ciała jako element monitorowania leczenia.
ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych	+	-	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Zawężono opis wykonania badania z programu B.48, z dokładnie określonej częstotliwości wykonywania oceny frakcji LVEF do „w razie wskazań klinicznych”. W programie lekowym B.72 nie uwzględniano danego badania.
badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań;	+	+ W badaniu coBRIM – nadzór okulistyczny.	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Przyjęto literalnie zapis z programu B.72. W programie lekowym B.48 podkreślano, że przed każdym cyklem leczenia pacjentów należy ocenić ich wzrok. Stanowisko to pozostaje w zgodzie z ChPL oraz badaniem coBRIM.
badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co 10-14 tygodni)	- Brak jednoznacznego odniesienia.	- Brak jednoznacznego odniesienia.	Nie odnaleziono zaleceń w danym zakresie.	Analogiczne kryterium jak w programie B.72, jednak ze zmianą częstotliwości wykonywania badań obrazowych – przedział czasowy przyjęty z programu B.48.
Monitorowanie programu				
1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania	Nie dotyczy.			Brak zmian. Podtrzymano stanowisko z obu programów lekowych.

Proponowana zmiana w ramach programu B.59	ChPL	Badania pierwotne uwzględnione również w ChPL	Wytyczne/ opinie eksperckie	Komentarz Agencji
<p>leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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;</p> <p>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.</p>				

12. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
AAD 2019	Swetter M. Susan et al. (2019) Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J AM Acad Dermatol vol. 80, no. 1: 208-250.
ECCO 2018	Wouters Michel W. et al. (2018) ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. Critical Reviews in Oncology / Hematology 122 (2018): 164–178.
EJC 2016	Garbe Claus et al. (2016) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. European Journal of Cancer 63 (2016): 201-217.
ESMO 2015	Dummer, R. et al. (2015) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology 26.suppl_5: v126-v132.
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. (2019) National Comprehensive Cancer Network. Melanoma 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf , dostęp z 17.09.2019.
NICE 2016a	National Institute for Health and Care Excellence. (2016) Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. NICE. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/resources/cobimetinib-in-combination-with-vemurafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82604603225797 , dostęp z 17.09.2019.
NICE 2016b	National Institute for Health and Care Excellence. (2016) Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. NICE. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/resources/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602913532101 , dostęp z 17.09.2019.
Rutkowski 2017	Rutkowski, P., Wysocki, P. J., Nasierowska-Guttmejer, A., Jeziorski, A., Wysocki, W. M., Kalinka-Warzocho, E., ... & Rudnicka, L. (2017). Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract, 13, 241-258.
SIGN 2017	Number, S. G. (2017). 146. Cutaneous melanoma-a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guideline Network, Edinburgh. Pozyskano z: https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf , dostęp z 17.09.2019.
Badania kliniczne	
Ascierto 2016	Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., ... & De La Cruz-Merino, L. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 17(9), 1248-1260.
BRIM7	Pozyskano z: https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2014-05-07.htm , dostęp z 20.09.2019
Chen 2016	Chen, G., McQuade, J. L., Panka, D. J., Hudgens, C. W., Amin-Mansour, A., Mu, X. J., ... & Creasy, C. A. (2016). Clinical, molecular, and immune analysis of dabrafenib-trametinib combination treatment for BRAF inhibitor–refractory metastatic melanoma: a phase 2 clinical trial. JAMA oncology, 2(8), 1056-1064.
Dreno 2017	Dréno, B., Ribas, A., Larkin, J., Ascierto, P. A., Hauschild, A., Thomas, L., ... & McKenna, E. F. (2017). Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. Annals of Oncology, 28(5), 1137-1144.
Grob 2015	Grob, J. J., Amonkar, M. M., Karaszewska, B., Schachter, J., Dummer, R., Mackiewicz, A., ... & Rutkowski, P. (2015). Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Oncology, 16(13), 1389-1398.
Larkin 2014	Larkin J., Ascierto P., Dreno B., et al., Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma, New England Journal of Medicine. 2014 371 (20): 1867-1876
Long 2014	Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., ... & Chiarion Sileni, V. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. New England Journal of Medicine, 371(20), 1877-1888.
Long 2015	Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., De Braud, F., Larkin, J., ... & Chiarion-Sileni, V. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet, 386(9992), 444-451.
Robert 2015	Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., ... & Chiarion-Sileni, V. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. New England Journal of Medicine, 372(1), 30-39
Schadendorf 2015	Schadendorf, D., Amonkar, M. M., Stroyakovskiy, D., Levchenko, E., Gogas, H., De Braud, F., ... & Larkin, J. (2015). Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. European Journal of Cancer, 51(7), 833-840.

Schreuer 2017 Schreuer, M., Jansen, Y., Planken, S., Chevolet, I., Seremet, T., Kruse, V., & Neyns, B. (2017). Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology*, 18(4), 464-472.

Charakterystyki Produktów Leczniczych

ChPL Zelboraf® Ze boraf® (wemurafenib) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160922135750/anx_135750_pl.pdf, dostęp z 17.09.2019

ChPL Cotellic® Cotellic® (kobimetyn b) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160601135116/anx_135116_pl.pdf, dostęp z 17.09.2019

ChPL Tafinlar® Tafinlar® (dabrafenib) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140585/anx_140585_pl.pdf, dostęp z 17.09.2019

ChPL Mekinist® Mekinist® (trametynib) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf, dostęp z 17.09.2019

Pozostałe publikacje

AWA Tafinlar® i Mekinist® 2019 AOTMiT (2019). Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leków Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyn bem (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe). Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/AWA/OT.4331.9.2019_Tafinlar_Mekinist_czerniak_BIP.pdf, dostęp z 17.09.2019

AWA Cotellic® 2016 AOTMiT (2016). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43) Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_kobimetyni_bj_2016_10_14_BIP.pdf, dostęp z 25.09.2019

AWA Tafinlar® i Mekinist® 2016 AOTMiT (2016). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem. Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AWA/115_AW_OT_4351_19_2016_TAFINLAR_da_brafenib_MEKINIST_trametynib_2016%2007%2008.pdf, dostęp z 25.09.2019

Bundesanzeiger 2016 Bundesministerium für Gesundheit (2016). Pozyskano z: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=0c3068296e9309ab7495822e175e7bbd&fts_search_list.destHistoryId=99393&fts_search_list.selected=2fe7ccf559f9af93&state.filename=BAanz%20AT%2012.04.2016%20B3, dostęp z 25.09.2019r.

CCO Formulary 2019 Cancer Care Ontario - CCO (2019). Cancer Care Ontario Formulary. COBIVEMU Regimen. Pozyskano z: https://www.cancercareontario.ca/en/system/files_force/COBIVEMU_SKIN_ME_P.pdf?download=1, dostęp z 24.09.2019

CCO 2018 Cancer Care Ontario - CCO (2018). Trametin b - Drug formulary. Pozyskano z: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44331>, dostęp z 24.09.2019 r.

Gershenwald 2017 Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., ... & Haydu, L. E. (2017). Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 472-492.

HSE 2019 (lista leków) Health Services Executive - HSE (2019). Cancer Drugs Approved for Reimbursement. Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/cdmp/new.html>, dostęp z 24.09.2019 r.

HSE 2019 (VEM+COB) Health Services Executive - HSE (2019). NCCP Chemotherapy Regimen. VEM+COB. Pozyskano z: https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/melanoma/cobimetin_b%20and%20vem_urafenib%20therapy.pdf, dostęp z 24.09.2019 r.

HSE 2019 (DAB+TRAM) Health Services Executive - HSE (2019). NCCP Chemotherapy Regimen. DAB+TRAM. Pozyskano z: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/melanoma/dabrafenib%20and%20trametinib%20therapy.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.

Koseła 2011 Koseła, H., Świtaj, T., & Rutkowski, P. (2011). Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 7(5), 246-253

KRN czerniak skóry (C43) Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/>, dostęp z 16.09.2019

NHS England 2019 NHS England (2019). National Cancer Drugs Fund List (Including list of NICE approved and baseline funded drugs/indications from 1st April 2016 with criteria for use) ver 1.149. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/09/national-cdf-list-ver1_149.pdf, dostęp z 23.09.2019 r.

-
- Obwieszczenie 2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r>, dostęp z 25.09.2019
- PHARMAC 2016** PHARMAC (2016). Decision to fund nivolumab (Opdivo) for advanced melanoma. Pozyskano z <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-06-10-nivolumab-opdivo/>, dostęp z 24.09.2019 r.
- PHARMAC 2018** Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (CaTSoP) meeting held at PHARMAC on 13 April 2018 (minutes for web publishing) Pozyskano z: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-04.pdf>, dostęp z 23.09.2019 r.
- PTAC 2017** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – PTAC (2017). PTAC meeting held on 10 & 11 August 2017 (minutes for web publishing). Pozyskano z: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-08.pdf#page=20&zoom=100,0,63>, dostęp z 24.09.2019
- Rekomendacja Prezesa Mekinist® i Tafinlar® 2016** AOTMiT (2016). Rekomendacja Nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078607; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584; Mekinist (tramety nib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851; Mekinist (tramety nib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813; w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem" Pozyskano z: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf, dostęp z 20.09.2019
- Specenier 2018** Specenier, P. (2018). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Oncol 12(1):33-34.
- Specenier 2017** Specenier, P. (2017). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Oncol 11(1):29-32. Pozyskano z: <https://www.bsмо.be/wp-content/uploads/Specenier-P-2017-111-29-32.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.
- Specenier 2016** Specenier, P. (2016). New oncology reimbursements in Belgium. Belg J Med Onco 10(3):110. Pozyskano z: <https://www.bsмо.be/wp-content/uploads/Specenier-P-2016-10-110.pdf>, dostęp z 24.09.2019 r.
- Szczekli 2017** Szczekli k, A., Gajewski, P. (2017). Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2017. Kraków: Medycyna Praktyczna

13. Załączniki

- Zal 1 Pismo MZ z prośbą o przygotowanie materiałów analitycznych i opinię Prezesa Agencji ws. zmian w programach lekowych dot. leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)
- Zal 2 Proponowana, nowa treść programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” przez MZ
- Zal 3 Strategia wyszukiwania dowodów naukowych w Medline via PubMed, z dn. 18.09.2019, dla terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem oraz dabrafenibem i trametynibem

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search ((Dabrafenib AND Trametin b)) OR (Vemurafenib AND Cobimetinib)	615
#2	Search (("Management" or "eligibility criteria" or "exclusion criteria" or "monitor*"))	1475665
#3	Search (((Dabrafenib AND Trametin b)) OR (Vemurafenib AND Cobimetinib))) AND (((("Management" or "eligibility criteria" or "exclusion criteria" or "monitor*"))	84
#4	Search (("Melanoma"[Mesh]) OR (("malignant melanoma of skin"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Melanoma"[Title/Abstract])))	112139
#5	Search (((("Melanoma"[Mesh]) OR (("malignant melanoma of skin"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Melanoma"[Title/Abstract]))) AND (((Dabrafenib AND Trametinib)) OR (Vemurafenib AND Cobimetinib))) AND (((("Management" or "eligibility criteria" or "exclusion criteria" or "monitor*"))	53

Zal 4 Diagram selekcji badań

