



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Wniosek o objęcie refundacją leku
Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645;
Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607;
Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584;
Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591;
w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry,
u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie
BRF

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-BP-4351-1/2014

Data ukończenia: czerwiec 2014

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	działania niepożądane (z ang. Adverse Events)
AF	współczynnik przyspieszenia wykorzystywany w analizach przeżycia (z ang. Acceleration Factor)
AFT	modele AFT, to modele statystyczne z przeskalowanym czasem przeżycia (z ang. Accelerated Failure Time Models)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. Alanine Transaminase, Alanine Aminotransferase)
ANC	całkowita liczba neutrofilii (z ang. Absolute Neutrophil Count)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
bd.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika
BRAF	gen kodujący białko BRAF
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CI	przedział ufności (z ang. Confidence Interval)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. Complete Response)
DAC	dakarbazyne
DoR	czas trwania odpowiedzi (z ang. Duration of Response)
ECOG	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu (ang. epidermal growth factor)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. European Medicines Agency)
ERG	Evidence Review Group
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. Food and Drug Administration)
GGN	górną granicę normy
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, nowotwory stromalne (z ang. Gastrointestinal Stromal Tumors)
Hb	hemoglobina
HR	hazard względny (z ang. Hazard Ratio)
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (an. insulin-like growth factor)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. International Normalized Ratio)
IPE	metoda statystyczna (z ang. Iterative Parameter Estimation)
IS	istotnie statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Intention-to-treat)
m.c.	masa ciała
MAPK	szlak kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK)
MD	średnia różnica (z ang. Mean Difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. Number Needed to Harm)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. Number Needed to Treat)
NS	nieistotnie statystycznie
ORR	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (z ang. Overall Response Rate)
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. Overall Survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.c.	powierzchnia ciała
p53	białko czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
PD	progresja choroby (z ang. Progressive Disease)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. Progression Free Survival)

PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLT	trombocyty, płytki krwi (z ang. Platelets)
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
PR	odpowiedź częściowa (z ang. Partial Response)
PT	czas protrombinowy (z ang. Prothrombin Time)
PTT	czas częściowej tromboplastyny (z ang. Partial Thromboplastin Time)
QoL	jakość życia (z ang. Quality of Life)
RB	korzyść względna (z ang. Relative Benefit)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity);
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	metoda statystyczna (z ang. Rank Preserving Structural Failure Time)
RR	ryzyko względne (z ang. Relative Risk)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie działania niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)
SE	błąd standardowy (z ang. Standard Error)
StD	choroba stabilna (z ang. Stable Disease)
TNM	system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu - (ang. tumor, node, metastasis)
TRAEs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. Treatment-Related Adverse Events)
TTF	czas do niepowodzenia terapii (ang. time-to-treatment failure)
TTP	czas przeżycia do progresji choroby (ang. time to progression)
UICC	International Union Against Cancer
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. World Health Organization)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. Weighted Mean Difference)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.


Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych	37
3.3.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania	37
3.3.3.3. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	67
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	67
	68
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	68
8.1. Rekomendacje kliniczne	68
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	70
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	71
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	71
10. Opinia NFZ	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
11. Opinie ekspertów.....	76
12. Kluczowe informacje i wnioski	78
13. Załączniki	82
14. Piśmiennictwo	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

znak MZ-PLR-460-20501-4/KB/14,
25.04.2014r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

7.07.2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645;
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607;
- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584;
- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591;

Wnioskowane wskazanie:

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, [redacted]

- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607 – [redacted]
- Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645 – [redacted]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Wemurafenib (produkt leczniczy Zelboraf®): Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 25.04.2014r., znak MZ-PLR-460-20501-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645;**
- **Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607;**
- **Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584;**
- **Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591;**

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 3.06.2014r., znak AOTM-BP-4351-1(3)/AL/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 3.06.2014 r., znak MZ-PLR-460-20502-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 26.06.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-20502-5/KB/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600. Analiza Problemu Decyzyjnego. Wersja 1.3, ██████████, Warszawa, Listopad 2013
- Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna. Wersja 1.2, ██████████, ██████████, Warszawa-Kraków 2014
- Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2, ██████████, ██████████, Warszawa-Kraków 2014
- Tafinlar® (dabrafenib) w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2, ██████████, ██████████, Warszawa, Styczeń 2014

Przedmiotowe wyjaśnienia GlaxoSmithKline dot. uzupełnienia analiz o minimalne wymagania zgodnie z pismem Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-20502-4/KB/14, załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku: Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591; ██████████

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tafinlar (dabrafenib) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Technologie oceniane wcześniej przez AOTM związane z niniejszym problemem decyzyjnym.

Stanowisko Rady Konsultacyjnej / Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM	Obecność na WLR
WEMURAFENIB		
<p>Stanowisko nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p> <p>Rada uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, w odrębnej grupie limitowej pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych z zaawansowanym lub rozsianym czerniakiem, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią lekową powoduje, że wyliczenia wskaźników QALY mogą być obciążone dużym błędem. Dlatego też warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.</p>	<p>Rekomendacja nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu prognozy opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafen b) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p> <p>Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu.</p> <p>Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.</p>	TAK

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

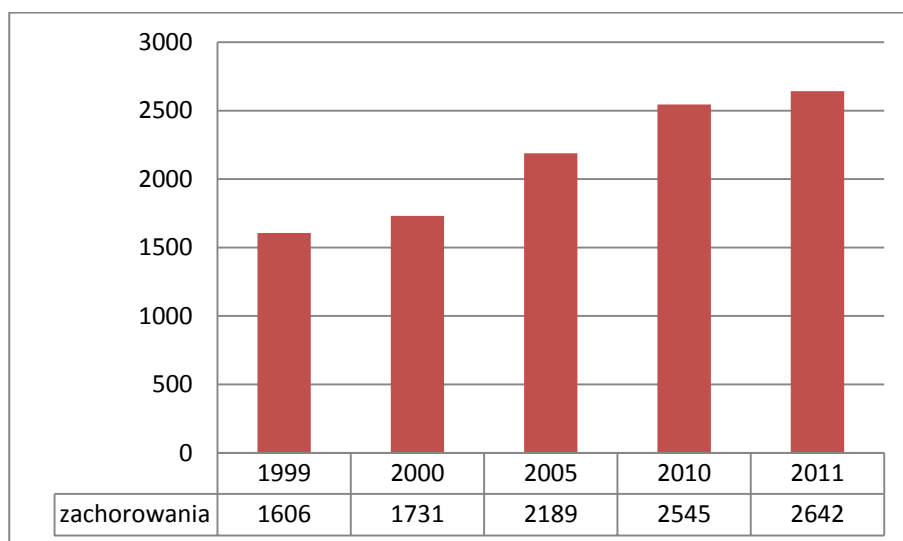
Czerniak skóry (łac. *melanoma malignum*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniówce oka. Większość tych nowotworów rozwija się w skórze, a około 10% ma umiejscowienie w innych narządach.[3]

Epidemiologia

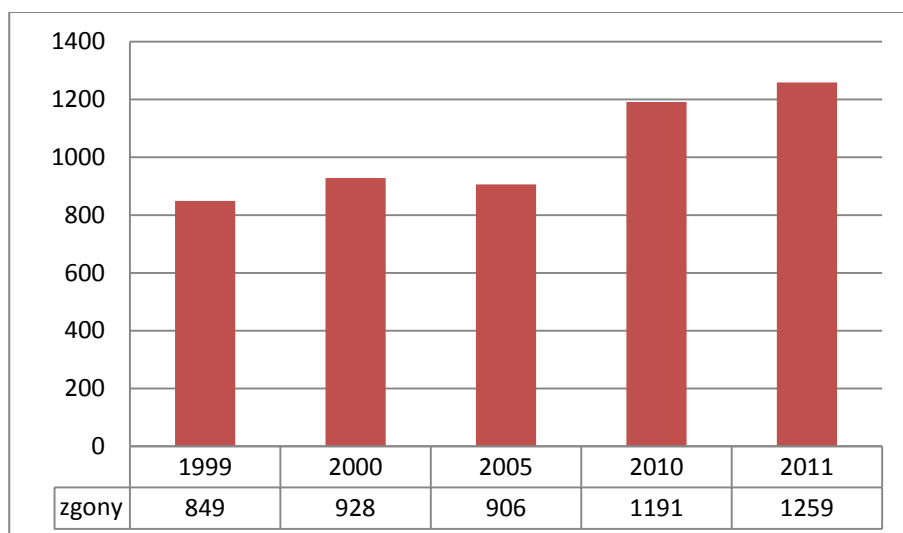
Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry). Wystandaryzowany wskaźnik zachorowalności na czerniaka skóry wyniósł w 2010 roku u kobiet 4,3/100 000, zaś u mężczyzn 4,4/100 000. Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany także w obecnej dekadzie. Najnowsze szacunki Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2013 rok szacują zachorowalność na czerniaka skóry na 2900 przypadków (1500 wśród kobiet i 1400 wśród mężczyzn), zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,8/100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej.

Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników. Wystandaryzowany wskaźnik śmiertelności w 2010 roku wyniósł u kobiet 1,4/100 000 oraz 2,2/100 000 u mężczyzn, zaś w 2013 roku odpowiednio 1,4/100 000 oraz 2,3/100 000.[1]

Rysunek 1 Liczba zachorowań na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w poszczególnych latach - na podstawie danych KRN



Rysunek 2 Liczba zgonów na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w poszczególnych latach - na podstawie danych KRN



Odnalezione doniesienia naukowe wskazują, że zakres występowania mutacji BRAF wynosi od 40% do 70% wśród różnych populacji badanych na świecie.

Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, przedstawiona w ramach stanowiska eksperckiego przekazanego AOTM, została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 2 Opinia eksperta klinicznego dotycząca szacowanej liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Liczba chorych na zaawansowane czerniaki ze wskazaniami do stosowania dabrafenibu w pierwszej linii leczenia wynosi rocznie około 150 (oszacowanie własne na podstawie wskaźników epidemiologicznych i częstości występowania mutacji w genie <i>BRAF</i> ^{V600E} oraz przeciwwskazań do stosowania leku. Część – spośród wymienionych wyżej – chorych może otrzymać wemurafenib.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Rocznie notuje się około 1000-1200 zgonów z powodu czerniaka w Polsce. Biorąc pod uwagę, że mutacja BRAF V600 dotyczy około 60% przypadków oraz przyjmując, że około połowa tych chorych może kwalifikować się do leczenia dabrafenibem lub Innym Inhibitorem BRAF, rocznie wnioskowana technologia mogłaby być stosowana u około 300-350 osób (oszacowanie własne).

Etiologia i patogeneza

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

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

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;
- mała zawartość barwnika w skórze lub jego brak albinizm;
- znamiona melanocytowe barwnikowe;
- określony typ fenotypu: jasna skóra, blond lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi;
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania);
- skóra pergaminowa;
- w ostatnich latach immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów).[3]

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropopochodnymi lub innymi węglowodorami.[**Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.**]

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA prowadzącymi do aktywacji lub inaktywacji genów supresorowych nowotworu. Często dochodzi również do amplifikacji albo utraty części bądź całości chromosomów.[**Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.**]

Najczęstsze mutacje związane z patogenezą czerniaka skóry to:

- mutacje C-KIT - znajdują się w 15–20% czerniaków odsiebnych części kończyn (akralno-lentiginalnych) oraz błon śluzowych, zaś rzadko występują w przypadku czerniaków rozwijających się w obrębie skóry przewlekłe uszkodzonej przez słońce;
- mutacje GNAQ i GNA11 (wzajemnie się wykluczające) obecne są w około 80% przypadków czerniaka naczyńki;

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

- mutacje w szlaku kinaz MAP występujące w 75% przypadków czerniaka skóry – są to wzajemnie wykluczające się mutacje NRAS (obserwowane w 15–30% przypadków) oraz BRAF (wykrywane w około 60–80% przypadków, przede wszystkim w czerniakach powstających w skórze nienarażonej na przewlekły wpływ promieni słonecznych). **[Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.]**

Częstotliwość mutacji BRAF różni się w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i waha się w granicach: 30-70% dla raków tarczycy, 30% dla nisko zróżnicowanych surowicznych raków jajnika i 10% dla raków jelita grubego. BRAF jest najczęściej zmutowanym białkiem w czerniakach. Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Obraz kliniczny

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.[9]

Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji BRAF a grubością ogniska pierwotnego w skali Breslow.

Diagnostyka

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

Zmiany skórne nasuwające podejrzenie czerniaka obejmują m.in. kształt asymetryczny i nieregularny, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm oraz swędzenie.[3]

System klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM opracowano w 2010 roku na podstawie wcześniejszych klasyfikacji zatwierdzonych przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz International Union Against Cancer (UICC). Ocenie podlegają: guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M).

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku - Kategorie systemu TNM – źródło: opracowanie wnioskodawcy

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-) owrzodzenie/mitozy
pTis (in situ)		
T1	≤ 1,0	a: bez owrzodzenia + indeks mitotyczny < 1/mm ² b: z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥ 1/mm ²
T2	1,01–2,00	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01–4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a: mikroprzerzut*

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

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

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

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

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

Tabela 4. Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2010 roku - Kategorie stopni zaawansowania klinicznego – źródło: opracowanie wnioskodawcy

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

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

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

** Stopniowanie patologiczne zawiera m krostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego splotu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego splotu). †W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Badanie mutacji BRAF jest dedykowane przede wszystkim dla chorych na czerniaka złośliwego w celu określenia wrażliwości nowotworu na leczenie i potencjalny dobór leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Aktualnie polski program finansujący terapie anty-EGFR nie wymaga weryfikacji statusu mutacji w tym genie, jednak wg danych literaturowych mutacja V600E związana jest z opornością na leczenie podobnie jak mutacje w genie KRAS.

Leczenie

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują 5 głównych obszarów leczniczych, w terapii czerniaków skóry, w szczególności w leczeniu postaci zaawansowanej. Do tych obszarów zalicza się radioterapię, leczenie skojarzone, chemioterapię (dakarbazyne), immunoterapię (iplimumab, interferon alfa 2B), leczenie celowane (dabrafenib, wemurafenib).

Immunoterapia

Interferon alfa 2b jest elementem leczenia uzupełniającego po operacyjnym usunięciu nowotworu, w sytuacjach gdy istnieje duże ryzyko uogólnionego nawrotu. Przeciwno tej terapii przemawia jednak wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem alfa 2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tego leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych.[4]

Chemioterapia

Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Jedynym schematem stosowania dakarbazyne opartym na wskazaniach rejestracyjnych jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² (możliwość 1-dniowego stosowania leku w dawce 850–1000 mg/m² co 3 tygodnie nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce).

Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyne w skojarzeniu z cisplatyną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem α-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii.[4]

Przeciwciała monoklonalne

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

Iplimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla iplimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia choroby odnosią dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka.[12]

Leczenie celowane

Wemurafenib (Zelboraf®) - hamuje kinazę BRAF V600, która jest obecna u około co drugiego pacjenta z czerniakiem i odpowiada za wzmożoną, niekontrolowaną proliferację komórek zmienionych nowotworowo. Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Pomimo, że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie, w stosunku do dakarbazy wemurafenib wydłuża przeżycie całkowite (różnica — około 3 miesiące) oraz przeżycie wolne od progresji (różnica — około 5 miesięcy). Wemurafenib charakteryzuje się jednocześnie istotną toksycznością skórą, jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów.

Dabrafenib (Tafinlar®) - inhibitor kinazy BRAF z mutacją V600E, V600D/K i V600G stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Radioterapia

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); stan po wycięciu wznowy miejscowej; zaś po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przez-rzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji.

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

Rokowanie

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I - 97%, stopień II – 74%, stopień III – 47%, stopień IV $< 10\%$. [3]

Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4 stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy. **[Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.]**

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645;
Substancja czynna	dabrafen b
Droga podania	doustna
Kod ATC	L01XE23 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - Inhibitory kinazy białkowej
Mechanizm działania	Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafen b hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600: BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF WT, CRAF WT. Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Procedura centralna																			
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 26.08.2013 2. j.w.																			
Wnioskowane wskazanie	Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600																			
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Na podstawie ChPL:</p> <p>Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy przyjmować o podobnej porze każdego dnia, aby zapewnić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zalecane redukcje poziomu dawek dabrafenibu na podstawie ChPL</th> <th>Dawka/schemat dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pełna dawka</td> <td>150 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>100 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>75 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>Trzecie zmniejszenie dawki</td> <td>50 mg dwa razy na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień (CTC-AE)</th> <th>Schemat modyfikowania dawek dabrafenibu w zależności od stopnia dowolnego zdarzenia niepożądanego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>St 1 lub st 2 (tolerowane)</td> <td>Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.</td> </tr> <tr> <td>St 2 (nietolerowane) lub st 3</td> <td>Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.</td> </tr> <tr> <td>St 4</td> <td>Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.</td> </tr> </tbody> </table>		Zalecane redukcje poziomu dawek dabrafenibu na podstawie ChPL	Dawka/schemat dawkowania	Pełna dawka	150 mg dwa razy na dobę	Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę	Drugie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę	Trzecie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę	Stopień (CTC-AE)	Schemat modyfikowania dawek dabrafenibu w zależności od stopnia dowolnego zdarzenia niepożądanego	St 1 lub st 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.	St 2 (nietolerowane) lub st 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.	St 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.
Zalecane redukcje poziomu dawek dabrafenibu na podstawie ChPL	Dawka/schemat dawkowania																			
Pełna dawka	150 mg dwa razy na dobę																			
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę																			
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę																			
Trzecie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę																			
Stopień (CTC-AE)	Schemat modyfikowania dawek dabrafenibu w zależności od stopnia dowolnego zdarzenia niepożądanego																			
St 1 lub st 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.																			
St 2 (nietolerowane) lub st 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.																			
St 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 0–1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczęciu leczenia.																			
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600																			
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.																			
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE																			

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

	Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584 – [redacted] Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591 – [redacted] Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607 – [redacted] Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645 – [redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]

--	--

Tabela 8. [Redacted]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600E

Tabela 9. Przegląd wszystkich innych wskazań, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Stosowanie dabrafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji w genie <i>BRAF^{V600E}</i> jest jedynym wskazaniem.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	brak

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Obecnie w Polsce leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowane czerniaki skóry dotyczy około 400 osób rocznie.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dakarbazyna Ipilimumab interferon alfa-2b

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zastępowanych technologii przez technologię wnioskowaną

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Stosowanie dabrafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry zastąpić może chemioterapię dakarbazyną oraz stosowanie wemurafenibu (w przypadku zastąpienia wemurafenibu istotne znaczenie ma mniejsza toksyczność skórna dabrafenibu).
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dakarbazyna Wemurafenib

Tabela 12. Przegląd najtańszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Najtańszą technologią stosowaną w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry jest dakarbazyna.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dakarbazyna 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m ² ;

Tabela 13. Przegląd najskuteczniejszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Najskuteczniejszą metodą stosowaną w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry z obecnością mutacji w genie <i>BRAF^{V600E}</i> jest wemurafenib.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dakarbazyna i Interferon alfa-2b - W chwili obecnej żadna terapia nie powoduje znaczącego odsetka wyleczeń w zaawansowanych, nieoperacyjnych czerniakach oraz czerniakach z przerzutami.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Tabela 14. Przegląd rekomendowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	W pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry z obecnością mutacji w genie <i>BRAF</i> ^{V600E} zalecany jest wemurafenib.
Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dakarbazyna 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m ² ; w powtarzanych cyklach chemioterapeutycznych

Z opinii ekspertów klinicznych poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że u chorych z zaawansowanym czerniakiem w polskiej praktyce klinicznej stosuje się wemurafenib, dakarbazynę, a także ipilimumab i interferon alfa-2b.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych i organizacji ochrony zdrowia (omówione szczegółowo w AWA w rozdziale 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii) wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu terapii wemurafenibem, ipilimumabem i dakarbazyną.

Tabela 15 Rekomendacje wydane dla technologii alternatywnych

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
National Institute for Health and Clinical Excellence 2012	Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma	Wemurafenib jest zalecany jako opcja leczenia mutacji BRAF V600-dodatnich nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka tylko jeśli producent vemurafenibu dostarczy go z rabatem Wskazuje się, że także inne selektywne inhibitory BRAF mogą być skuteczne.
National Institute for Health and Clinical Excellence 2012	Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma	Ipilimumab jest zalecany jako opcja w leczeniu zaawansowanego (przerzutowego) lub nieoperacyjnego czerniaka u osób, które otrzymywały wcześniej terapię, tylko wtedy, gdy producent dostarczy ipilimumab z rabatem.

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. wdrożono do finansowania ze środków publicznych program lekowy dotyczący leczenia czerniaka złośliwego skóry z zastosowaniem wemurafenibu.

Tabela 16 Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry; 2) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST; 4) wiek 18 lat; 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) brak objawowych przerzutów do	1. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (cztery tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach-wieczorem. 2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 224 tabletki. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP1A2 lub CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki.	1. Badania przed włączeniem leczenia 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG - 500 ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek _ 2000/μl; - liczba granulocytów obojętnochłonnych _ 1500/μl; - liczba płytek _ 100 x 103/μl; - stężenie hemoglobiny _ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych); - stężenie kreatyniny _ 1,5 x GGN (górną granicą 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); <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>10) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie;</p> <p>11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie, wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;</p> <p>12) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 4) utrzymująca się/ nawracająca 	<p>Postępowanie w przypadku objawowych reakcji niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, czasowego przerwania leczenia lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmieniać dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania są określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>zasadowej;</p> <ol style="list-style-type: none"> 9) oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu); 10) elektrokardiogram (EKG); 11) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; 12) badanie tomografii komputerowej głowy; 13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy; 15) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 16) ocena przedmiotowa całej skóry, 17) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych, 18) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna); 4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni; 5) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni; 6) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co dwa 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 56 dni - ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 6-10 tygodni).

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocnicze; 6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta; 8) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.		

W dniu 10 kwietnia 2013 r. opublikowano na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia Zarządzenie Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). W zarządzeniu wskazano, iż wchodzi ono w życie z dniem podpisania, z mocą obowiązującą od dnia 1 marca 2013 r.

Aktualnie wemurafenib znajduje się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w załączniku B (Leki dostępne w ramach programu lekowego), z cenami jak w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyciąg z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zał. B) na dzień 1 maja 2014 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. - wemurafenib

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zaw. op.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpł.
Wemurafen b	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	1108.0, Wemurafenib	10099,6	10604,54	10604,54	bezpłatne

Aktualnie dakarbazyna znajduje się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w załączniku C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), z cenami jak w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wyciąg z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zał. C) na dzień 1 maja 2014 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. - dakarbazyna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zaw. op.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpł.
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zaw. op.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odp.
	roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne

Dakarbazylna jest finansowana w 739 rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10, w tym w rozpoznaniu C43.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla dabrafenibu w populacji z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 w analizie wnioskodawcy wskazano wemurafenib. Wybrany komparator, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		W ocenie Agencji wybór komparatora jest poprawny. Dakarbazylna przez wiele lat stanowiła standard postępowania klinicznego, jednakże od czasu wprowadzenia w Polsce refundacji wemurafenibu, stał się on lekiem z wyboru u chorych na czerniaka z mutacją BRAF.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: Cochrane, Medline oraz Embase. Kryteria włączenia przeglądów systematycznych dotyczących skuteczność były zgodne ze schematem PICO.

Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 292 opracowań wtórnych, spośród których 12 publikacji analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do analizy wnioskodawcy włączył 3 aktualne przeglądy systematyczne dotyczące dabrafenibu: *Anforth 2013*, *Culos 2013* i *Mackiewicz-Wysocka 2013*.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo dabrafenibu w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami z mutacją BRAF V600, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach, w języku polskim lub angielskim. W wyniku przeglądu piśmiennictwa wykonanego przez AOTM nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych na dzień złożenia wniosku.

W tabeli poniżej przedstawiono przeglądy załączone do analizy wnioskodawcy.

Tabela 20. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną dabrafenibu w terapii czerniaka

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Anforth 2013 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Cel: Podsumowanie danych dotyczących toksyczności skórnej związanej ze stosowaniem inhibitorów RAF typu I i II, w szczególności sorafenibu, dabrafenibu i wemurafenibu. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 25 lipca 2012 (przeszukiwanie abstraktów doniesień konferencyjnych obejmowało 5 wcześniejszych lat).	Populacja: chorzy z przerzutowym czerniakiem, z mutacją genu BRAF Interwencja: inhibitory RAF typu I i II, w szczególności dabrafenib, wemurafenib i sorafenib; terapia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem Punkty końcowe: bd Metodyka: badania kliniczne I-III fazy Inne: publikacja w j. angielskim,	Włączone badania: 2 RCT, 4 badania bez randomizacji Wnioski autorów przeglądu: <ul style="list-style-type: none"> Terapia z udziałem nowych inhibitorów RAF typu I, takich jak dabrafenib i wemurafenib, wiąże się z występowaniem toksyczności w obrębie skóry (w większości przypadków 1. lub 2. stopnia nasilenia) Indukcja płaskonabłonkowego raka skóry oraz możliwe powiązanie z obecnością czerniaka z genem BRAF typu dzikiego sugeruje, aby wszyscy pacjenci przyjmujący inhibitory RAF powinni być pod stałą obserwacją w celu rozpoznania i usunięcia tego typu zmian nowotworowych.
Culos 2013 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Cel: Podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej ipilimumabu, wemurafenibu i leków eksperymentalnych w leczeniu III i IV stadium czerniaka, niepodlegającemu resekcji; opis aktualnych rekomendacji i wytycznych klinicznych w 1. linii leczenia czerniaka Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1970 do listopada 2012.	Populacja: chorzy z czerniakiem Interwencja: ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynib Punkty końcowe: bd Metodyka: badania kliniczne z randomizacją i bez, włączające > 10 pełnoletnich chorych Inne: publikacja w j. angielskim,	Włączone badania: 3 RCT Wnioski autorów przeglądu: <ul style="list-style-type: none"> Wyniki badania z randomizacją, III fazy, potwierdzają większą skuteczność kliniczną dabrafenibu w porównaniu z dakarbazyną w poprawie przeżycia wolnego od progresji choroby i częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Częstym działaniem niepożądanym występującym u chorych, którzy wzięli udział w badaniu były postaci reakcji skórnych.
Mackiewicz-Wysocka 2013 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Cel: Podsumowanie danych dotyczących efektywności klinicznej nowych leków celowanych molekularnie podawanych w ramach terapii paliatywnej u chorych z przerzutowym czerniakiem. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd.	Populacja: chorzy z przerzutowym czerniakiem Interwencja: dabrafenib, wemurafenib, ipilimumab, tremelimumab, trametynib, interleukina-2 w wysokich dawkach, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, przeciwciała skierowane przeciwko receptorom PD-1 i PD-L1. Punkty końcowe: bd Metodyka: badania kliniczne II lub III fazy oceniające nowe leki immunomodulujące lub inhibitory kinazy.	Włączone badania: 2 RCT, 1 badanie bez randomizacji Wnioski autorów przeglądu: <ul style="list-style-type: none"> Wyjaśnienie kluczowej roli MAPK i mutacji kinazy BRAF doprowadziło do rozwoju specyficznych inhibitorów (wemurafenib, dabrafenib, trametynib). Co spowodowało istotny postęp w terapii paliatywnej chorych z przerzutowym czerniakiem.

Wszystkie badania, zawarte w wyżej wymienionych przeglądach systematycznych, które dotyczyły zastosowania dabrafenibu w omawianym wskazaniu zostały szerzej omówione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (przez PubMed), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE (Elsevier). Przeszukano również rejestry badań klinicznych, strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii.

Przeszukano również publikacje FDA zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Selekcja odnalezionych doniesień została przeprowadzona w oparciu o predefiniowane kryteria niezależnie przez 2 analityków.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 21. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

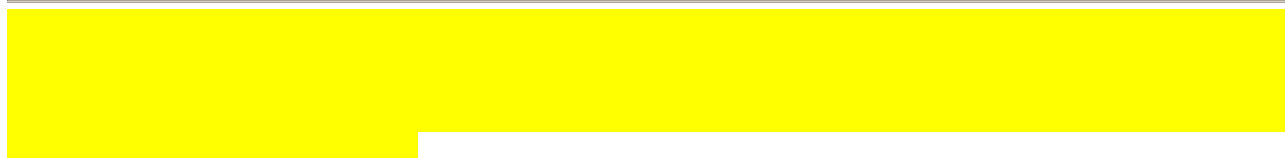
Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	-	Brak uwag
Interwencja	[REDACTED]	-	Brak uwag
Komparatory	[REDACTED]	-	Brak uwag
Punkty końcowe	[REDACTED]	-	Brak uwag
Typ badań	[REDACTED]	-	Brak uwag
Inne kryteria	[REDACTED]	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące skuteczność dabrafenibu z dakarbazyną ([REDACTED]) i 1 badanie porównujące wemurafenib z dakarbazyną ([REDACTED]).

Dodatkowo do przeglądu włączono 5 badań jednoramiennych ([REDACTED]) przedstawiających efektywność dabrafenibu w terapii czerniaka z mutacją genu BRAF.

[REDACTED]



Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W poniższej tabeli znajduje się charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 22. Charakterystyka randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

I	II	III	IV	V
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Tabela 23. Charakterystyka jednoramiennych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Lp.	Nazwa badania	Opis badania	Opis badania (dalsze szczegóły)	Opis badania (dalsze szczegóły)
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

			<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (wynik w granicach 0-5 punktów).

Wyniki oceny jakościowej w poszczególnych porównaniach są następujące:

- 1 badanie RCT porównujące dabrafenib z dakarbazyną: [redacted]
- 1 badanie RCT porównujące wemurafenib z dakarbazyną: [redacted]

[redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność stosowania dabrafenibu w porównaniu do wemurafenibu, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator, dakarbazynę. Do porównania użyto dwa randomizowane badania, [redacted], w których dakarbazyna stanowiła aktywną kontrolę odpowiednio dla DAB i WEM. W związku z tym, że porównanie pośrednie dotyczyło dwóch badań nie przeprowadzono metaanaliz wyników. W weryfikacji nie zidentyfikowane błędów w ekstrakcji danych.

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

[redacted]

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy wg analityków AOTM

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy była ocena skuteczności dabrafenibu (Tafinlar) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

Wyniki badań jednoramiennych włączonych do analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy wskazują, że ogółem działania niepożądane występowały u 82-100% chorych.

3.3.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania

Tabela 27 Ocena bezpieczeństwa, działania niepożądane związane z leczeniem; dabrafenib vs dakarbazyna;

Działanie niepożądane	Stopień	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazyna (N = 59)	RR (95% CI)*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	ogółem	100 (53%)	26 (44%)	
Hiperkeratoza	ogółem	95 (51%)	0 (0%)	
	stopień 2.	23 (12%)	0 (0%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	0 (0%)	
	stopień 4.	1 (< 1%)	0 (0%)	
Zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy	ogółem	39 (21%)	1 (2%)	
	stopień 2.	12 (6%)	0 (0%)	
	stopień 3.	4 (2%)	0 (0%)	
Rak kolczystokomórkowy/rogowiak	ogółem	13 (7%)	0 (0%)	

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Działanie niepożądane	Stopień	Dabrafenib (N = 187)	Dakarbazylna (N = 59)	RR (95% CI)*
kolczystokomórkowy skóry	stopień 2.	4 (2%)	0 (0%)	
	stopień 3.	8 (4%)	0 (0%)	
Nudności	ogółem	18 (10%)	21 (36%)	
	stopień 2.	2 (1%)	8 (14%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Wymioty	ogółem	8 (4%)	12 (20%)	
	stopień 2.	2 (1%)	3 (5%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Neutropenia	ogółem	2 (1%)	9 (15%)	
	stopień 2.	0 (0%)	2 (3%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	3 (5%)	
	stopień 4.	0 (0%)	4 (7%)	
Trombocytopenia	ogółem	1 (< 1%)	5 (8%)	
	stopień 2.	0 (0%)	0 (0%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	1 (2%)	
	stopień 4.	0 (0%)	2 (3%)	
Leukopenia	ogółem	1 (< 1%)	3 (5%)	
	stopień 2.	0 (0%)	2 (3%)	
	stopień 3.	0 (0%)	1 (2%)	
Ból stawów	ogółem	30 (16%)	0 (0%)	
	stopień 2.	9 (5%)	0 (0%)	
	stopień 3.	1 (< 1%)	0 (0%)	
Astenia	ogółem	26 (14%)	7 (12%)	
	stopień 2.	6 (3%)	3 (5%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Zmęczenie	ogółem	32 (17%)	13 (22%)	
	stopień 2.	10 (5%)	3 (5%)	
	stopień 3.	2 (1%)	0 (0%)	
Ból głowy	ogółem	32 (17%)	2 (3%)	
	stopień 2.	9 (5%)	0 (0%)	
	stopień 3.	0 (0%)	0 (0%)	
Gorączka	ogółem	28 (15%)	0 (0%)	
	stopień 2.	15 (8%)	0 (0%)	
	stopień 3.	5 (3%)	0 (0%)	
Nadwrażliwość na światło	ogółem	6 (3%)	3* (5%)	

W badaniu [redacted] działania niepożądane wystąpiły u 100 pacjentów (53%). Do najczęściej występujących należały: hiperkeratoza, zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy, zmęczenie, ból stawów, ból głowy.

3.3.3.3. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego

Tabela 28 [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) stosowania DAB na podstawie ChPL można wymienić: brodawczaka, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Odnalezione dane na stronach EMA oraz FDA pokrywają się z informacjami zawartymi w ChPL.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo dabrafenibu (Tafinlar) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych stwierdzono, że komparatorem dla dabrafenibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną i refundowaną ze środków publicznych jest wemurafenib.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące skuteczność dabrafenibu z dakarbazyną () i 1 badanie porównujące wemurafenib z dakarbazyną ().

Dodatkowo do przeglądu włączono 5 badań jednoramiennych () przedstawiających efektywność dabrafenibu w terapii czerniaka z mutacją genu BRAF.

Bezpieczeństwo

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) stosowania DAB na podstawie ChPL oraz włączonych badań jednoramiennych można wymienić: brodawczaka, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wyniki porównania DAB vs DTIC

W badaniu działania niepożądane wystąpiły u 100 pacjentów (53%). Do najczęściej występujących należały: hiperkeratoza, zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy, zmęczenie, ból stawów, ból głowy.

Wyniki porównania pośredniego DAB vs WEM

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań ekonomicznych. Przeprowadził wyszukiwanie streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy oraz wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed (23 lipca 2013 roku). Ponadto wykonano przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu.

Pierwotnie przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności dabrafenibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry z mutacją BRAF V600. W wyniku pierwotnego przeszukania baz medycznych Embase oraz Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia. Powodem tego był nieprawidłowy rodzaj badań.

Ponieważ żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do analizy, wyszukiwanie powtórzono. Rozszerzono strategię wyszukiwania, nie ograniczając jej do populacji. W nowej strategii wyszukiwania przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności dabrafenibu. W wyniku przeszukania baz medycznych Medline przez Embase z zastosowaniem rozszerzonej strategii wyszukiwania odnaleziono 9 publikacji. Żadne z odnalezionych publikacji w wyniku przeszukania rozszerzonego nie spełniło kryterium włączenia z powodu nieprawidłowego rodzaju badań.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania dnia 23 stycznia 2014 roku odnaleziono 2 dodatkowe publikacje, które jednak nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text]

Technika analityczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Porównywane interwencje

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).

Horyzont czasowy

Dyskontowanie

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem złośliwym skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych.

Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to:

- koszty rozważanych interwencji:
 - koszty produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib);
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania i diagnostyki;
- koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Koszty rozważanych interwencji

Tafinlar

Tabela 29.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 30. [Redacted]

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

Tabela 31. [Redacted]

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

Tabela 32. [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Tabela 33. [Redacted]

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

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 34. [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 35. [Redacted]

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

Tabela 36. [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 37. [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 38. [Redacted]

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

Tabela 39. [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 40. [Redacted]

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

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 41. [Redacted title]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 42. [Redacted title]

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

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Tabela 43.

Tabela 44.

Tabela 45.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 46.

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

[Redacted text block]

Tabela 47.

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

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted]

[Redacted]

W ramach analizy podstawowej przedstawiono:

- zestawienie oszacowań kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie różnicy kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie cen zbytu netto produktu leczniczego Tafinlar, [Redacted]

[Redacted]

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P);

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Tabela 48.

T			
T			
T			
T			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 49. [Redacted text]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 1]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 2]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 50. [Redacted text]

[Redacted header]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ograniczenia według Agencji**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 51. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Nie	Krótki opis w AE; odesłanie, że szczegółowy opis interwencji został opisany w analizie problemu decyzyjnego
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i	Tak	

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Nie	W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy równy [redacted]. Wyjaśniono, że uwzględnienie dłuższego horyzontu nie prowadziłoby do zmiany wyników w zakresie procentowej (względnej) różnicy kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie	Nie dotyczy.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie	j.w.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)
 ** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[redacted]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

Tabela 52. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

Tabela 53. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 54.

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

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 55. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 56. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi analityka AOTM:

[Redacted]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z tego względu uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne. Kategorie kosztów uwzględnionych w analizie należą do kosztów różniących. Nie analizowano kosztów wspólnych dla porównywanych opcji terapeutycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 57 [Redacted]

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

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text]

Uwaga analityka AOTM:

[Redacted text]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 59 [REDACTED]

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 60 [REDACTED]

Koszty refundacji	1 rok*	2 rok**
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 61 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 62 [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

6.

Tabela 63

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono przeszukiwanie baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych w zakresie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania dabrafenibu (Tafinlar), u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2009-2014), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

8.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacje pozytywne dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu, z czego najnowsze (z 2014 r.) wymieniają dabrafenib wśród trzech zalecanych schematów do zastosowania w leczeniu czerniaka. Obok terapii wemurafenibem podkreślają skuteczność w leczeniu pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600: inhibitory BRAF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z przerzutami do mózgu i wykazały dotąd obiecującą skuteczność w tym zakresie.

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Comprehensive Cancer Network ver. 4.2014 NCCN 2014	Melanoma	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Wemurafenib • Dabrafenib • Dabrafenib+trametynib • Udział w badaniach klinicznych

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie dawki interleukiny-2 Inne alternatywne aktywne schematy <ul style="list-style-type: none"> • Trametynib; • Imatyn b dla czerniaków C-KIT; • Dakarbazyna • Temozolomid • Paklitaksel związany z albuminą • Chemioterapia oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie (włączając cisplatynę i vinblastynę z/bez interleukiny-2, interferonu alfa) • Paklitaksel • Paklitaksel/carboplatynę
Dr hab. n. med. Piotr Rutkowski z Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie 2013	Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku	<p><u>Rekomendacja pozytywa</u></p> <p>Aktualne schematy terapeutyczne</p> <p>Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatyną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>Wemurafenib - zarejestrowany do monoterapii chorych na zaawansowane, nieoperacyjne lub przerzutowe czerniaki z mutacją <i>BRAF V600</i>.</p> <p>Dabrafenib – inhibitor BRAF charakteryzujący się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności, m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych). Dabrafenib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.</p> <p>Trametynib - inhibitor kinazy MEK, dla którego trwa proces dopuszczenia do obrotu we wskazaniu leczenie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji <i>BRAF</i>.</p>
Rekomendacje Polskiej Unii Onkologii (rekomendacje wydane przed dopuszczeniem do obrotu ipilimumabu oraz wemurafenibu przez FDA i EMA) PUO 2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	Jedynym zarejestrowanym (w USA i UE) lekiem w postępowaniu uzupełniającym (w stopniu zaawansowania czerniaka IIB-III) jest <u>interferon alfa-2b</u> w wysokich dawkach. W niskich dawkach zarejestrowany jest w Europie dla chorych w II stopniu zaawansowania
Zalecenia European Society for Medical Oncology ESMO 2012	Leczenie systemowe przerzutów (stadium IV) w czerniaku skóry Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p><u>Rekomendacja pozytywa</u></p> <p>Nowe strategie terapeutyczne, takie jak immunoterapia z zastosowaniem ipilimumabu lub przeciwciał anti-PD1, selektywnych inhibitorów BRAF takich jak wemurafenib i dabrafenib, inhibitorów c-Kit i MAPK / ERK kinazy (MEK) wykazały istotne klinicznie działanie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych.</p> <p>Ipilimumab i wemurafen b oraz odpowiednio dabrafenib i trametynib znacząco poprawiają wskaźniki odpowiedzi i/lub przeżycie pacjentów w prospektywnych randomizowanych badaniach</p> <p>Ipilimumab z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 oraz wemurafenib to optymalny wybór terapii w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem</p> <p>Obecnie ty ko ipilimumab jest zatwierdzony przez EMA w drugiej linii leczenia w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą.</p> <p>Selektywne inhibitory BRAF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z przerzutami do mózgu i wykazały dotąd obiecującą skuteczność w tym zakresie.</p> <p>Możliwości leczenia I i II rzutu obejmują: ipilimumab (zarejestrowany przez EMA jako leczenie II rzutu), przeciwciała anti-CTLA4 dla wszystkich pacjentów oraz wemurafenib - inh bitor BRAF dla pacjentów z czerniakiem i potwierdzoną mutacją BRAF</p> <p>leki cytotoksyczne, takie jak DTIC, temozolomid mogą być zastosowane,</p>

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		jednak ich skuteczność jest ograniczona
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) EDF, EADO, EORTC 2012		<u>Rekomendacja pozytywna</u> Pacjenci z mutacją BRAF, powinni mieć zaoferowaną terapię inhibitorami BRAF (np. wemurafenib, dabrafenib) lub lekami eksperymentalnymi (blokującymi kinazę MAP i ścieżki PI3K) najlepiej w ramach badań klinicznych Pacjenci z progresją po I linii leczenia i szacowanym przeżyciem min. 6 miesięcy, powinni być leczeni ipilimumabem lub innymi immunoterapiami w ramach badań klinicznych U pacjentów bez mutacji BRAF lub po progresji po leczeniu inhibitorami BRAF lub immunoterapią powinno się rozważyć chemioterapię (np. dakarbazyna, terapie kombinowane, polichemioterapia) Inhibitory Ckit (imatynib) mogą mieć zastosowanie u niewielkiego odsetka pacjentów z mutacją ckit
The Royal Australian College of General Practitioners RACGP (AFP) 2012		<u>Rekomendacja pozytywna</u> Dotychczas stosowane leczenie systemowe, w przypadku choroby z przerzutami, powoduje uzyskanie odpowiedzi u bardzo małego odsetka pacjentów. Jednakże nowe leki powodują istotny progres w leczeniu tej postaci czerniaka. Ok. 50% czerniaków zawiera mutację BRAF. Dwa przyjmowane doustnie inhibitory BRAF, wemurafenib i dabrafenib , są terapią celowaną w przypadku tej mutacji. Ponad 50% pacjentów leczonych uzyskuje obiektywną remisję we wszystkich narządach, włączając mózg. Przerzuty do mózgu występują u ponad 20% pacjentów i są główną przyczyną śmierci. Inhibitory BRAF mają niewiele działań niepożądanych, nie licząc raka kolczystokomórkowego skóry. Oporność bywa problematyczna, jednakże łączenie z innymi lekami wydaje się być rozwiązaniem. Inne podejście – immunoterapia ipilimumabem, przedłuża przeżycie pacjentów z chorobą przerzutową, w przypadku około 20-30% pacjentów nawet do 3 lat. Działania niepożądane, w szczególności o podłożu autoimmunologicznym, jak zapalenie jelita grubego, są częste ale odwracalne

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że **NICE** opracowuje rekomendację: Melanoma (BRAF V600, unresectable, metastatic) - dabrafenib [ID605] – Dabrafenib for the treatment of BRAF V600 mutation positive, unresectable, advanced or metastatic melanoma, której publikacja jest przewidywana **na grudzień 2014 roku**.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych, we wnioskowanym wskazaniu zidentyfikowano dwie pozytywne rekomendacje (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii i z Kanady.

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC Australia Marzec 2013	Leczenie I i II linii u pacjentów z nieoperacyjnym stadium IIIC lub IV stadium czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600	<u>Rekomendacja odroczonej</u> : szacowany dodatkowy koszt za QALY, osiągnął niedopuszczalną wysokość, a jego wartość jest niepewna; Przeprowadzono dowód wyższości dabrafenibu nad dakarbazyną. Struktura modelu nie w pełni odzwierciedla wszystkie aspekty leczenia zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (BREAK-3). ICER oszacowano na poziomie \$45,000 and \$75,000 per QALY. PBAC uważa, że struktura i zawartość modelu, na podstawie którego szacowano ICER nie odzwierciedla właściwie efektywności kosztowej dabrafenibu. PBAC uważa, że bardziej prawdopodobną wartością jest \$75,000 do \$105,000 per QALY
PBAC Australia Lipiec 2013	Uzupełnienie. Leczenie I i II linii u pacjentów z nieoperacyjnym stadium IIIC lub IV stadium czerniaka z potwierdzoną	<u>Rekomendacja pozytywna</u> . PBAC zaakceptował zaktualizowaną (w stosunku do pierwszej propozycji) redukcję ceny i uzyskaną wartość ICER (dodatkowy koszt za QALY w przedziale \$45,000 to \$75,000) odporną w analizie wrażliwości, i uznał leczenie dabrafenibem za kosztowo efektywne, uwzględniając zaproponowany przez producenta instrument dzielenia ryzyka . PBAC zobowiązał producenta do gromadzenia nowych danych pozyskanych w okresie porejestacyjnym oraz przedłożenia zaktualizowanych danych z badania BREAK-3 dotyczących przeżycia całkowitego. PBAC zaznaczył, że <i>Medical Services Advisory Committee</i> zabiegał o refundację

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

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

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Dabrafenib został dopuszczony do obrotu w 2013 roku (w ramach procedury centralnej EMA), co może powodować, że nie został wymieniony we wcześniejszych rekomendacjach.

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania dabrafenibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem z potwierdzoną mutacją BRAF V600 - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	National Comprehensive Cancer Network ver. 4.2014	x			<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Wemurafenib • Dabrafenib • Dabrafenib+trametynib
	Polska	Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego 2013	x			Dabrafenib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.
	Europa	EDF, EADO, EORTC 2012	x			Pacjenci z mutacją BRAF, powinni mieć zaoferowaną terapię inhibitorami BRAF (np. wemurafenib, dabrafenib) lub lekami eksperymentalnymi (blokującymi kinazę MAP i ścieżki PI3K) najlepiej w ramach badań klinicznych
	Australia	RACGP (AFP) 2012	x			Ok. 50% czerniaków zawiera mutację BRAF. Dwa przyjmowane doustnie inhibitory BRAF, wemurafenib i dabrafenib , są terapią celowaną w przypadku tej mutacji.
	Europa	ESMO 2012	x			
	Polska	PUO 2011			x	
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC Lipiec 2013	x			Leczenie I i II linii u pacjentów z nieoperacyjnym stadium IIIC lub IV stadium czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF V600
	Kanada	pCODR Grudzień 2013		x		Populację docelową doprecyzowano jako chorych w I linii, ECOG 0-1, bezobjawowe przerzuty do mózgu (jeśli obecne) powinny być ustabilizowane lub bezobjawowe.

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 67 Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA produktu leczniczego Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584

--	--	--	--	--	--

10.

W toku prac wystąpiono z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o przedstawienie opinii odnoszącej się do przedmiotowego problemu decyzyjnego w zakresie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem: szacunków dotyczących populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz [redacted]. Treść opinii NFZ została przedstawiona poniżej.

Tabela 71 Opinia NFZ zawarta w piśmie znak: NFZ/CF/DGL/2014/079/0233/W/19164/MJ z dnia 24 czerwca 2014 r.

Opinia na temat proponowanych przez wnioskodawcę warunków finansowania	Opinia na temat skutków finansowych dla systemu	Oszacowanie populacji docelowej
<p>Substancja czynna dabrafenib jest - podobnie jak aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego <i>Leczenia czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43)</i> wemurafenib - inhibitorem kinaz RAF (obydwie substancje czynne należą do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE23). Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Zastosowanie każdej z ww. substancji czynnych wymaga potwierdzenia mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą walidowanego testu.</p> <p>[redacted]</p>	<p>Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia nie posiada informacji na temat proponowanego przez wnioskodawcę kosztu produktu leczniczego, stąd niemożliwe jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego po podjęciu ewentualnej decyzji o objęciu finansowaniem ze środków publicznych dabrafenibu w omawianym wskazaniu.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone środki finansowe płatnika publicznego, w sytuacji, w której leczenie czerniaka złośliwego skóry jest aktualnie finansowane ze środków publicznych, dabrafenib mógłby mieć zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu, w ramach jednolitego programu lekowego <i>Leczenia czerniaka złośliwego</i>, przy wykazaniu, że jego skuteczność nie jest gorsza niż aktualnie finansowanej substancji czynnej (brak bezpośredniego porównania dabrafenibu z wemurafenibem w ramach badań rejestracyjnych tych produktów leczniczych), a ponadto przy założeniu, że wprowadzenie nowej substancji czynnej do programu może zwiększyć konkurencyjność na rynku leków i być może będzie skutkowało obniżeniem urzędowej ceny zbytu obu preparatów w przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych substancji czynnej dabrafenibu.</p>	<p>liczba pacjentów (unkalne numery PESEL), którzy w ramach programu lekowego przyjmowali wemurafenib wynosi:</p> <p>-w 2013 r. -191 pacjentów, -do końca lutego 2014 r. - 123 pacjentów</p>

Tabela 72.

Ekspert	Opinia eksperta
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>[redacted]</p>

11. Opinie ekspertów

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Tabela 73. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków dabrafenibu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane (stopnie zaawansowania – IV oraz III w sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego) czerniaki skóry z obecnością mutacji w genie BRAFV600E jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy BREAK-3 (Hauschild i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380: 358-365) – w porównaniu do dakarbazyny – uzyskano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 2,4 miesiąca (5,1 miesiąca wobec 2,7 miesiąca – zmniejszenie ryzyka progresji o 70%, $p < 0,0001$); • znamienne zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi o 43% (50% wobec 7%). <p>W chwili publikowania wymienionego badania nie była możliwa ocena czasu przeżycia całkowitego – przedstawiona później analiza wykazała, że chorzy leczeni dabrafenibem osiągnęli mediany przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego wynoszące – odpowiednio – 7 oraz 18 miesięcy (wskaźniki dla dakarbazyny nie zmieniły się w porównaniu z pierwszą publikacją). Wykazano również, że dabrafenib jest lekiem aktywnym u chorych z przerzutami czerniaków w mózgu (odpowiedzi u 30-40% chorych, mediana czasu przeżycia całkowitego około 30 tygodni).</p>	<p>Zastrzeżenia na temat zasadności finansowania z publicznych środków dabrafenibu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowane (stopnie zaawansowania – IV oraz III w sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego) czerniaki skóry z obecnością mutacji w genie BRAFV600E jest związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • większą częstością niepożądanych działań w porównaniu do dakarbazyny (odpowiednio – 53% i 44%); • brakiem przedstawienia wyników analizy jakości życia; • brakiem pełnotekstowej publikacji zawierającej medianę czasu przeżycia całkowitego. 	<p>Finansowanie z publicznych środków dabrafenibu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane (stopnie zaawansowania – IV oraz III w sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego) czerniaki skóry z obecnością mutacji w genie BRAF^{V600E} jest uzasadnione pod warunkiem wykazania możliwego do przyjęcia poziomu opłacalności (analiza farmakoekonomiczna).</p>
<p>Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Obecnie leczenie zaawansowanych, nieoperacyjnych postaci czerniaka i czerniaka z przerzutami stanowi duże wyzwanie kliniczne, a dostępne opcje terapeutyczne z reguły nie poprawiają przeżycia chorych. Dabrafenib jest jednym z niewielu leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka, przedłużających czas przeżycia-pacjentów. W dotychczasowych badaniach z dabrafenibem mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła około 5-6 miesięcy, co było istotnie dłużej, niż w przypadku leczenia dakarbazyną.</p>	<p>Wydłużenie czasu przeżycia, chociaż istotne, to jednak jest stosunkowo krótkie. U zdecydowanej większości pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii nowotwór rozwija oporność na zastosowaną terapię. Brak jednoznacznych danych na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej. Znaczny odsetek pacjentów leczonych dabrafenibem rozwija raka kolczystokomórkowego w trakcie prowadzonej terapii (ok. 10%).</p>	<p>Trudno jednoznacznie ocenić zasadność finansowania dabrafenibu ze środków publicznych.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.04.2014r., znak MZ-PLR-460-20501-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591.

Problem zdrowotny

Czerniak skóry (łac. *melanoma malignum*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyńcówce oka. Większość tych nowotworów rozwija się w skórze, a około 10% ma umiejscowienie w innych narządach.

Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry). Najnowsze szacunki Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2013 rok szacują zachorowalność na czerniaka skóry na 2900 przypadków (1500 wśród kobiet i 1400 wśród mężczyzn), zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,8/100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej. Doniesienia naukowe wskazują, że wynosi od 40% do 70%. Ekspertów klinicznych poproszeni o przedstawienie stanowiska w sprawie wnioskowanej technologii wskazali, że liczba chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF V600 może wynosić od 150 do 350 rocznie.

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują 5 głównych obszarów leczniczych, w terapii czerniaków skóry, do których zalicza się: radioterapię, leczenie skojarzone, chemioterapię (dakarbazyne), immunoterapię (iplimumab, interferon alfa 2B), leczenie celowane (dabrafenib, wemurafenib).

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I - 97%, stopień II - 74%, stopień III - 47%, stopień IV < 10%.

Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4 stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

Opis wnioskowanej technologii

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

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600: BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF WT, CRAF WT.

Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych.

U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

Wnioskowanym wskazaniem jest stosowanie dabrafenibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Alternatywne technologie medyczne

Z opinii ekspertów klinicznych poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że u chorych z zaawansowanym czerniakiem w polskiej praktyce klinicznej stosuje się wemurafenib, dakarbazyne, a także ipilimumab i interferon alfa-2b.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

Jako komparator dla dabrafenibu w populacji z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 w analizie wnioskodawcy wskazano wemurafenib, obecnie refundowany w omawianym wskazaniu. Wybór komparatora uznano na poprawny.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo dabrafenibu (Tafinlar) stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych stwierdzono, że komparatorem dla dabrafenibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną i refundowaną ze środków publicznych jest wemurafenib.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące skuteczność dabrafenibu z dakarbazyną () i 1 badanie porównujące wemurafenib z dakarbazyną ().

Dodatkowo do przeglądu włączono 5 badań jednoramiennych () przedstawiających efektywność dabrafenibu w terapii czerniaka z mutacją genu BRAF.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) stosowania DAB na podstawie ChPL oraz włączonych badań jednoramiennych można wymienić: brodawczaka, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: rak kolczystokomórkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wyniki porównania DAB vs DTIC

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

W badaniu [redacted] działania niepożądane wystąpiły u 100 pacjentów (53%). Do najczęściej występujących należały: hiperkeratoza, zespół ręka stopa/hiperkeratoza ręki lub stopy, zmęczenie, ból stawów, ból głowy.

Wyniki porównania pośredniego DAB vs WEM

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu, z czego najnowsze (z 2014 r.) wymieniają dabrafenib wśród trzech zalecanych schematów do zastosowania w leczeniu czerniaka. Obok terapii wemurafenibem podkreślają skuteczność w leczeniu pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF V600: inhibitory BRAF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z przerzutami do mózgu i wykazały dotąd obiecującą skuteczność w tym zakresie. Dabrafenib został dopuszczony do obrotu w 2013 roku (w ramach procedury centralnej EMA), co może powodować, że nie został wymieniony we wcześniejszych rekomendacjach.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że NICE opracowuje rekomendację: Melanoma (BRAF V600, unresectable, metastatic) - dabrafenib [ID605] – Dabrafenib for the treatment of BRAF V600 mutation positive, unresectable, advanced or metastatic melanoma, której publikacja jest przewidywana na grudzień 2014 roku.

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych, we wnioskowanym wskazaniu zidentyfikowano dwie pozytywne rekomendacje (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii (PBAC 2013) i z Kanady (pCODR 2013).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600



ANALIZA KLINICZNA

- Anforth 2012** Anforth RM, Blumetti TCMP, Kefford RF, Sharma R, Scolyer RA, Kossard S, Long GV, Fernandez-Peñas P. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1153–1160.
- Anforth 2013** Anforth R, Fernandez-Penas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e11-e18.
- Ascierto 2013** Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, Guckert M, Schadendorf D, Kefford RF, Grob JJ, Hamid O, Amaravadi R, Simeone E, Wilhelm T, Kim KB, Long GV, Martin AM, Mazumdar J, Goodman VL, Trefzer U. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3205-3211.
- Chapman 2011** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA, BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507–2516.
- Chapman 2011a** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen AG, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(18_suppl):abstract LBA4.
- Chapman 2012** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, et al. Updated Overall Survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15_suppl):abstract 8502.
- ChPL Tafinlar 2013** Tafinlar 50 mg kapsułki twarde. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 18.09.2013 r. EMEA/H/C/002604
- Culos 2013** Culos KA, Cuellar S. Novel Targets in the Treatment of advanced Melanoma: New First-Line Treatment Options. *Oncology.* 2013;47:519-526.
- Falchook 2012** Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, Hamid O, Infante JR, Millward M, Pavlick AC, O'Day SJ, Blackman SC, Curtis CM, Lebowitz P, Ma B, Ouellet D, Kefford RF. Dabrafenib in

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1893–1901.

Flaherty 2012

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694–1703.

Hauschild 2011

Vemurafenib improves Overall Survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: an update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. *Pigment Cell Res*. 2011;24:abstract LBA1-2.

Hauschild 2012

Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaemppgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365.

Hauschild 2012a

Hauschild A, Grob JJ, Damidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18_suppl):abstract LBA8500.

Hauschild 2012b

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. BREAK-3: A Phase III randomized, open-label study comparing dabrafenib to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutated metastatic (Stage III/IV) melanoma. Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting, Oral Presentation.

Hauschild 2013

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):abstract 9013.

Latimer 2013

Latimier N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann SR. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):abstract 9044.

Long 2012

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin A-M, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with V600Glu or V600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095.

Mackiewicz 2012

Mackiewicz J, Mackiewicz A. Recent advances in melanoma treatment - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 perspective. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(3):197–200.

Mackiewicz-Wysocka 2013

Mackiewicz-Wysocka M, Zolnierek J, Wysocki PJ. New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. *Expert Opin Invest Drugs*. 2013;22(2):181-190.

NICE 2012

Dickson R, Bagust A, Beale S, Blundell M, Proudlove C. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma: A Single Technology Appraisal. Liverpool Reviews and Implementation Group, 2012.

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2831.pdf>

NICE TA269 2012

Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE technology appraisal guidance 269, December 2012, guidance.nice.org.uk/ta269

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf>

PAI 2013

Cost-Effectiveness of Dabrafenib as First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma from the Perspective of a Publicly Funded Canadian Healthcare System, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.

ANALIZA EKONOMICZNA

[Redacted]

Chapman 2011, BRIM-3

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA, BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–2516.

Chapman 2012

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem)

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15_suppl):abstract 8502.

**ChPL Tafinlar®
2013**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar®. Dostęp on-line:
<http://www.gsk.com.pl/pages/szukaj.aspx?Typeld=3&phrase=Tafinlar®>

**Hauschild 2012,
BREAK-3**

Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358–365.

Hauschild 2013

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouray T, Gutzmer R, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15_suppl):abstract 9013.

IQWiG 2013

IQWiG Reports – Commission No. A13-35 Dabrafenib – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1

Latimer 2013

Latimier N, Abrams KR, Amonkar M, Stape kamp C, Swann SR. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15_suppl):abstract 9044.

MZ 02/04/2012

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

MZ 23/12/2013

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

NFZ 78/2013

Zarządzenie nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

NICE 2012

Dickson R, Bagust A, Beale S, Blundell M, Proudlove C. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation positive malignant melanoma.: A Single Technology Appraisal. Liverpool Reviews and Implementation Group, 2012.

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2831.pdf>

NICE TA269 2012

Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE technology appraisal guidance 269, December 2012, guidance.nice.org.uk/ta269

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf>

PAI 2013a

Cost-Effectiveness of Dabrafenib as First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma from the Perspective of a Publicly Funded Canadian Healthcare System, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.

Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.

PAI 2013b

Evaluation of the Budgetary Impact of Dabrafen b in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma from the Canadian Healthcare System Perspective, Study Report. Produced by: Policy Analysis Inc. (PAI), Four Davis Court, Brookline, MA 02445-7629 USA, 23 August 2013.

Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.

PUO 2011

Krzakowski M, Jędrzejczak WW, Kowalczyk JR. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2011 r. Tom II, Gdańsk 2012

Ustawa 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji BRAF V600

[Redacted content]

REKOMENDACJE KLINICZNE I FINANSOWE

1. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/dabrafen b>
2. Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Zbigniew I. Nowecki, Lidia Rudnicka, Anna Nasierowska-Guttmejer, Jacek Fijuth, Ewa Kalinka-Warzocha, Tomasz Świtaj, Marek Wojtukiewicz, Wojciech Zegarski, Arkadiusz Jeziorski, Krzysztof Krzemieniecki, Renata Zaucha, Emilia Filipczyk-Cisarż, Krzysztof Herman, Maciej Krzakowski Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 6: 219–233
3. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, Zalecenia 2011
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma, v 2.2013, <http://www.nccn.com/cancer-guidelines.html>
5. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim, U. Keilholz, G. Pentheroudakis Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012 doi:10.1093/annonc/mds229
6. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28906/28906.pdf
7. www.nice.org.uk/nicemedia/live/14001/61847/61847.pdf
8. Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Redakcja: Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki. Zespół autorski: Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Anna Nasierowska-Guttmejer, Urszula Grzesiakowska, Krzysztof Herman, Zbigniew I. Nowecki, Wojciech Polkowski, Ewa Kalinka-Warzocha, Tomasz Świtaj, Renata Zaucha, Lidia Rudnicka, Maciej Krzakowski
9. Guideline-CM-09-2012-V8 Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012 <http://www.sfdermato.com/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf>
10. RACGP - Melanoma – a management guide for GPs AFP Volume 41, No.7, July 2012 Pages 470-473 <http://www.racgp.org.au/afp/2012/july/melanoma-guide/>