

**Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu
dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon
śluzowych
w stadium zaawansowania III
(nieoperacyjny) lub IV**

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

– analiza problemu decyzyjnego –

Kraków, grudzień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Cel i metodyka	6
1. Populacja	9
1.1. Wnioskowane wskazanie	9
1.2. Definicje	9
1.3. Etiologia.....	10
1.4. Patogeneza.....	11
1.5. Rozpoznanie	12
1.6. Rokowanie.....	14
1.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	14
1.7.1. Zapadalność i rozpowszechnienie.....	14
1.7.2. Chorobowość	17
1.7.3. Śmiertelność	18
1.7.4. Oszacowanie liczebności populacji	18
1.8. Leczenie.....	19
1.8.1. Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka	20
1.8.2. Wytyczne postępowania terapeutycznego.....	23
1.9. Jakość życia i aktywność zawodowa.....	28
2. Interwencja oceniana	29
2.1. Niwolumab jako innowacyjny lek immunologiczny	29
2.2. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	30
2.2.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	30
2.2.2. Dawkowanie i sposób podania	31
2.2.3. Szczególne grupy pacjentów.....	31
2.2.4. Przeciwwskazania.....	32
2.3. Opis proponowanego programu lekowego.....	32
2.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	34
2.5. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	34
3. Interwencje opcjonalne	36
3.1. Wybór interwencji opcjonalnych	36
3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego	36
3.3. Istniejąca praktyka kliniczna w Polsce.....	37
3.4. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)	39
3.5. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora).....	40
3.5.1. Dakarbazyna.....	40

3.5.2.	Wemurafenib	41
3.5.3.	Dabrafenib	42
3.5.4.	Ipilimumab	43
4.	Wyniki zdrowotne	45
5.	Typ badania	47
6.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	48
7.	Załącznik	50
7.1.	Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń	50
7.2.	Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	51
7.2.1.	Dakarbazyna	51
7.2.2.	Wemurafenib	51
7.2.3.	Dabrafenib	52
7.2.4.	Ipilimumab	52
8.	Piśmiennictwo	53
9.	Spis tabel	58

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: sierpień 2015 r.

Wersja z naniesionymi wymaganiami minimalnymi w grudniu 2015 r.

Raport wykonano na zlecenie firmy: **Bristol-Myers Squibb**.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BRAF -	brak mutacji w genie BRAF
BRAF +	obecność mutacji w genie BRAF
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVD	Schemat chemioterapii (dakarbazyną +cisplatyna + winblastyna)
DBF	dabrafenib
DTIC	dabarbazyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICC	Schemat chemioterapii (dakarbazyną lub paklitaksel +karboplatyna)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIVO	niwolumab
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	Wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

CEL I METODYKA

Zgodnie z wnioskiem o refundację, produkt leczniczy *Opdivo*® (substancja czynna niwolumab) miałby być finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w III (nieoperacyjnym) lub IV stopniu zaawansowania, jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu [1].

[REDACTED]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego *Opdivo*® (niwolumab) [2].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [80], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [81], [82]– tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi innowacyjny preparat *Opdivo*®, dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, będący całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko PD-1 (IgG4), pełniącym kluczową rolę w układzie immunologicznym. Wnioskowany preparat zawiera niwolumab w dawce 3 mg/kg mc., podawany dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.

Interwencje opcjonalne (komparatory)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób

postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [80]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [81], [82].

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego **w pierwszej linii leczenia** jest:

- Dakarbazyna (DTIC) w populacji pacjentów BRAF (-);
- Wemurafenib (WEM) w populacji pacjentów BRAF (+);
- Dabrafenib (DBF) w populacji pacjentów BRAF (+) [wariant dodatkowy]

W ramach analizy dodatkowej zostanie przeprowadzona ocena efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem. Lek ten nie stanowi aktualnie w Polsce powszechnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz mutacją w genie BRAF, w związku z powyższym nie będzie rozpatrywany w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu.

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, właściwym komparatorem dla niwolumabu w **drugiej linii leczenia** jest ipilimumab (IPI).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [81, 82], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [80].

Badania i punkty końcowe:

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [80], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych.

Mając na uwadze specyfikę choroby, zalecenia EMA i FDA [91, 92] w przeglądzie danych w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*), odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR- *objective response*), czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych z redukcją rozmiaru guza o $\geq 30\%$, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Uwzględnione w wytycznych EMA i FDA punkty końcowe, które powinny być poddane analizie dotyczą oceny leków przeciwnowotworowych ogółem. Oceniana interwencja (niwolumab) jest innowacyjnym lekiem immunoonkologicznym.

Z uwagi na nietypową kinetykę odpowiedzi na leczenie immunologiczne oraz trudność w ocenie obrazowej w przypadku braku możliwości weryfikacji histopatologicznej wartość niektórych punktów końcowych jest mniejsza. Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji *Ribas 2009* [93], analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym zmiany nowotworowej (*tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego. Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (*Wolchok 2008; Larkin 2015*) [94, 95]. W związku z tym, progresję choroby należy traktować, jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej. W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji *Świtaj 2013*, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią leczonych immunologicznie w badaniu obrazowym [96].

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [80], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

1. POPULACJA

1.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), dla którego zostaną opracowane analizy HTA miałyby być finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”, u dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w III (nieoperacyjnym) lub IV stopniu zaawansowania [1].

[REDACTED]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [2].

1.2. Definicje

Czerniak (łac. *melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka [3].

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowie lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [4].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%;) okolicach odbytu (około 20%) [5].

Mając na uwadze fakt, iż populację docelową, w której niwolumabu miałyby być finansowany stanowią pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, dane dotyczące częstości występowania niniejszego nowotworu w poszczególnych lokalizacjach (bez względu na stopień zaawansowania choroby) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według danych literaturowych [5, 6]

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek	
	Michalska-Jakubus 2006 [6] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) ¹	Trepka 2009 [5] (zagraniczne dane literaturowe) ²
Skóra	91%	
• kończyny dolne	32,6%	w publikacji nie podano wartości
• tułów	31,6%	
• kończyny górne	14,9	
• głowa i szyja	11,1	
• inne	9,8%	
Pozaskórne – błona śluzowa	2,2%	mniej niż 3% wszystkich czerniaków, w tym:
• okolica anogenitalna	67,6%	kobiece narządy płciowe (głównie srom; około 20%); okolice odbytu (około 20%)
• nosogardło, krtani i zatoki	29,1%	błona śluzowa głowy i szyi (ponad 50%)
• żołądek	3,28%	„najrzadsze są pierwotne czerniaki wywodzące się z dróg moczowych i żołądka/jelit”
Pozaskórne – inne	6,8%	
• spojówki oka i gałka oczna	96,7%	w publikacji nie podano wartości
• centralny układ nerwowy	3,3%	

¹ na podstawie publikacji Michalska-Jakubus 2006 [6]; dane pochodzą z lat 1987-2003;

² na podstawie artykułu opisującego zasady leczenia chirurgicznego w czerniaku; dane epidemiologiczne są zagranicznymi danymi literaturowymi [5].

W oparciu o dane umieszczone w powyższej tabeli można wnioskować, iż wśród wszystkich czerniaków zdecydowanie najczęstszym był czerniak skóry (91% chorych), natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnie stanowiły 9% przypadków, z czego 2,2% dotyczyło czerniaka błon śluzowych (w tym 67,6% w okolicach anogenitalnych, 29,1% w nosogardle, krtani i zatokach, 3,3% w żołądku) [6]. Zagraniczne dane literaturowe przedstawiają podobne oszacowania [5].

1.3. Etiologia

Czynniki prowadzące do mutagenezy melanocytów, nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która poza uszkodzaniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę [14], [15].

Do najistotniejszych czynników ryzyka zachorowania na czerniaka skóry należą:

- okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solarium),
- mała zawartość melaniny w skórze związana z jasnym fototypem skóry (jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi),
- skłonność do oparzeń słonecznych
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości,

- skóra pergaminowa (*xeroderma pigmentosum*),
- wcześniejsze zachorowania na czerniaka skóry lub inne nowotwory skóry,
- liczne znamiona melanocytowe,
- immunosupresja (u osób po przeszczepach narządów),
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne,
- obciążenia genetyczne – przypadki czerniaka w rodzinie i rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (FAM-M, *ang. familiar atypical mole and melanoma syndrome*) [3],[4],[16].

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 oraz urazy i promieniowanie gamma [3]. Około 60% czerniaków skóry powstaje w skórze niezmienionej, jednakże *melanoma malignum* może rozwijać się także na podłożu już istniejących zmian, przede wszystkim znamion melanocytowych, powstających na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym i ujawniających się w różnym okresie życia (znamiona atypowe, melanocytowe wrodzone, łączące, błękitne) i plam barwnikowych (rzadko) [4].

Profilaktykę czerniaka stanowi zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie UV osób o wysokim ze względu na fenotyp ryzyku zachorowania. Ponadto na zmniejszenie liczby zgonów wpływa wcześniejsze rozpoznanie i leczenie czerniaka we wczesnej fazie zaawansowania dzięki akcjom edukacyjnym oraz badaniom przesiewowym osób z dużym ryzykiem zachorowalności np. z zespołem znamion atypowych czy rodzinnym czerniakiem skóry [3], [4].

1.4. Patogeneza

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA melanocytów, prowadzącymi do aktywacji onkogenów lub obniżenia ekspresji genów supresorowych, co skutkuje do nasileniem proliferacji komórek i transformacji nowotworowej. Do mutacji DNA, zidentyfikowanych do tej pory w czerniakach należą zmiany molekularne w genach BRAF, C-KIT, GNAQ, GNA11, NRAS, PTEN i P53 [7].

Z klinicznego punktu widzenia, kluczowa dla przebiegu czerniaków jest mutacja genu BRAF, kodującego kinazę serynowo-treoninową B-Raf. Białko B-Raf jest cząsteczką odpowiedzialną za transdukcję sygnału w szlaku kinaz MAP, który reguluje procesy podziału i różnicowania się komórek. Poza czerniakiem, rola mutacji genu BRAF została poznana także w innych nowotworach: ziarnicy złośliwej, niedrobnokomórkowym raku płuc i raku brodawkowym tarczycy. W każdym z tych stanów patologicznych występuje z inną częstością [7].

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym białko B-Raf. W 74-90 % przypadków mutacji genu BRAF, tymina zostaje zastąpiona adeniną w nukleotydzie 1799, co w konsekwencji zmienia strukturę białka B-Raf – dochodzi do substytucji waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 (V600E). Do innych częstych mutacji genu BRAF w czerniaku należy V600K (16-29%). Pozostałe mutacje genu BRAF występują dużo rzadziej [7], [8]. Czerniaki z mutacją w genie BRAF mają specyficzny obraz kliniczno-patologiczny. Do cech szczególnych czerniaków BRAF-pozytywnych należy młodszy wiek pacjenta w chwili rozpoznania, ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na tułowiu i charakterystyczny obraz histopatologiczny – czerniaki guzkowe lub szerzące się powierzchownie [7].

Publikacje podają spójne informacje na temat częstości występowania mutacji BRAF w czerniakach. Ługowska *et al.* na podstawie badania przeprowadzonego w populacji polskiej, określają częstość jej występowania w czerniakach nieresekcyjnych na 45% [9]. Podobne wyniki uzyskano dla populacji amerykańskiej w której badano wszystkie stopnie zaawansowania czerniaków skóry i błon śluzowych.

Częstość BRAF V600 wśród czerniaków we wszystkich stopniach zaawansowania wynosiła 44,9% (V600E – 75,4% , V600K – 17,2%). Istotną różnicę we frekwencji BRAF zaobserwowano dla czerniaków skóry kończyn (16,2%) i tułowia (51,3%), co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami, które sugerują częstsze występowanie mutacji BRAF w miejscach nienarażonych na bezpośrednie działanie promieni słonecznych [10], [12].

Mutacje BRAF są rzadko spotykane w czerniakach błon śluzowych – w tym typie *melanoma malignum* przeważają mutacje kinazy tyrozynowej Kit (gen KIT) [10], [11]. NRAS, inny gen kodujący kinazy szlaku MAP, występuje w postaci zmutowanej w 15% czerniaków skóry i jest związany z większą grubością zmian, o wyższym indeksie mitotycznym [13]. Mutacje NRAS i BRAF wzajemnie się wykluczają.

W sytuacji choroby uogólnionej zaleca się zbadanie obecności mutacji genu BRAF, a w przypadku czerniaków błon śluzowych i kończyn także mutacji KIT. Konieczność detekcji NRAS powinno się rozważyć u chorych z mutacjami BRAF typu dzikiego. Proponowaną metodą detekcji genu BRAF jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [8].

1.5. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy stóp oraz skórę między między palcami. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka pod paznokciowego, błony śluzowej (np. odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka. Pełne przedmiotowe badanie skóry pozwala w większości przypadków na trafne wybranie podejrzanych zmian do weryfikacji histopatologicznej [4]. Ponadto w wywiadzie lekarskim należy także zebrać informacje dotyczące czynników zwiększających ryzyko zachorowania (przypadki nowotworów w rodzinie, wcześniejsze poparzenia słoneczne). Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych) [3].

Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Obecnie do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) zatwierdzonej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) i *International Union Against Cancer* (IUAC).

Klasyfikacja TNM opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranym z biopsji, a ocenie podlegają guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [4, 16, 17].

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM [16, 17].

Cecha T	Grubość nacieku	(Mikro-)owrzodzenie/mitozy
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego (np. został wyłeczkowany lub znajduje się w stadium regresji)	
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego	
Tis	czerniak przedinwazyjny (in situ)	
T1	≤ 1 mm	a) bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1/mm ² b) z owrzodzeniem lub liczba mitoz ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T3	2,01 – 4,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a) bez owrzodzenia b) z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	brak węzłów chłonnych z przerzutami	

N1	1	a) mikroprzerzut* b) makroprzerzut**
N2	2-3	a) mikroprzerzut* b) makroprzerzut** c)przerzuty <i>in-transit</i> /satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in transit/zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH^{***} w surowicy
M0	brak przerzutów odległych	
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym splotem	prawidłowe
M1b	ptuca	prawidłowe
M1c	inne niż ww. narządu trzewne, każde umiejscowienie	prawidłowe lub podwyższone

*mikroprzerzut w węzle chłonnym stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartownicznego

**makroprzerzut w węzle chłonnym potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyszuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii

*** dehydrogenaza mleczanowa

Szczegółowe dane dotyczące stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM AJCC/IUAC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania [16, 17].

Stopnie kliniczne *				Stopnie patologiczne **			
stopień	cecha T	cecha N	cecha M	stopień	cecha T	cecha N	cecha M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1 b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2 a				T2a	N0	M0
IIA	T2 b	N0	M0		T2B	N0	M0
	T3 a				T3a	N0	M0
IIB	T3 b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4 a				T4a	N0	M0
IIC	T4 b	N0	M0		T4b	N0	M0
III^{***}	dowolne T	N1	M0				
		N2					
		N3					
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
					T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
				IIIB	T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
				IIIC	T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					T1-4b	N2c	M0
					każdy T	N3	M0
IV	każdy T	każdy N	każdy M1		każdy T	każdy N	każdy M1

*kliniczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje ocenę mikroskopową zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz kliniczną/radiologiczną obecności przerzutów. Zwyczajowo ocenę tę przeprowadza się po doszczętnym usunięciu pierwotnego czerniaka połączonym z kliniczną oceną obecności regionalnych i odległych przerzutów;

**patologiczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje mikroskopową ocenę zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych usuniętych podczas częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Wyjątkiem są chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania 0 lub IA w ocenie patologicznej – nie wymagają oni mikroskopowej oceny węzłów chłonnych

*** w stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

I i II stopień zaawansowania określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami (uogólniony) [3, 16]. Większość czerniaków skóry w Polsce rozpoznawana jest we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II stadium odpowiednio 30% i 40%), aczkolwiek odsetek pacjentów z przerzutowymi stopniami zaawansowania stanowi blisko 30% rozpoznań. Wśród 25% pacjentów rozpoznawanych w stopniu III, 15% z nich znajduje się w stadium nieresekcyjnym, natomiast rozpoznania w stadium IV z reguły są nieoperacyjne [9]. W USA natomiast, częściej rozpoznawane są czerniaki skóry w postaci zlokalizowanej (84% przypadków), dużo rzadziej z przerzutami regionalnymi (9%) i odległymi (4%) [18].

1.6. Rokowanie

Wg danych *National Cancer Institute (NCI)*, zlokalizowany czerniak skóry charakteryzuje się okresem 5-letniego przeżycia na poziomie 91,3%, natomiast z przerzutami regionalnymi 62,6%; przeżywalność chorych z przerzutami odległymi maleje do 16,1% [18].

Najdłuższe okresy przeżycia obserwuje się w przypadku przerzutów do skóry, tkanki podskórnej i węzłów chłonnych poza regionalnymi splotami, gorzej rokują przerzuty do płuc i narządów trzewnych. Mediana przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wynosi 37 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite 46% [3]. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie 12 miesięcy [4]. Współczesne analizy statystyczne potwierdzają, że w początkowych stadiach zaawansowania rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, zależność ta jednak nie jest obserwowana w przypadku stadium IV. Znaczenie ma także wiek w momencie rozpoznania, osoby w starszym wieku z reguły gorzej rokują. Ustalenie czynników rokowniczych jest ważne w szczególności przy włączaniu chorych do badań klinicznych – czynniki rokownicze powinny być uwzględnione w kryteriach stratyfikacyjnych i końcowych opracowaniach wyników badań [3].

5-letnie przeżycie całkowite wśród pacjentów w III stadium zaawansowania choroby zawiera się w zakresie od 20-70%, natomiast w przypadku nowotworu uogólnionego wynosi od 5-10% [16].

W ciągu ostatnich 20-30 lat rokowanie w czerniaku skóry istotnie się poprawiło [3]. W Polsce jednak wciąż wyjściowe zaawansowanie tego nowotworu jest dwukrotnie większe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie 60-70% [19].

1.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

1.7.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Czerniak skóry

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym o zróżnicowanej zapadalności ze względu na rasę i położenie geograficzne. Największe ryzyko zachorowania mają ludzie rasy białej o jasnym fototypie skóry. Od wielu lat obserwuje się trend wzrastającej liczby zachorowań a całym świecie, jednakże odsetek zgonów zwiększa się

w mniejszym stopniu, co może mieć związek z wykrywalnością czerniaka skóry we wcześniejszym stadium oraz zwiększoną świadomością pacjentów i personelu medycznego [3].

Czerniak skóry z największą częstością występuje wśród u osób rasy kaukaskiej szczególnie narażonych na promieniowanie słoneczne. Rocznie na świecie notuje się ponad 100 000 nowych zachorowań [20]. W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestruje się ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najniższy odsetek zachorowań obserwuje się w Japonii (0,2/rok/100 000 mieszkańców), a najwyższy stwierdzany jest w Australii (do 60/rok/100 000 mieszkańców). W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (15/rok/100 000), natomiast najmniej w krajach basenu Morza Śródziemnego (do 7/rok/100 000) [3].

Najaktualniejsze dane epidemiologiczne dotyczące czerniaka skóry, pochodzą z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2012 rok (opublikowano je w 2014 roku) [21]. W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem i występuje z podobną częstością u mężczyzn i kobiet (12 miejsce wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 13 miejsce u kobiet). Wg KRN, w 2012 roku w Polsce odnotowano 1390 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1693 przypadki u kobiet, co daje prawie 3100 nowych zachorowań. Najczęściej chorują osoby w wieku 55-64 lat (kobiety i mężczyźni), jednakże w grupie osób młodych czerniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (szczególnie u młodych mężczyzn). Liczba nowych zachorowań w 2012 roku wynosiła 7,5/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 8,5/100 000 dla kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,9/100 000 dla płci męskiej i 5,1/100 000 dla płci żeńskiej [21]. Nie opublikowano jeszcze danych epidemiologicznych z 2013 roku, ale KRN w raporcie za 2011 rok szacuje zachorowalność na czerniaka skóry w 2013 roku na 2900 przypadków (1400 wśród mężczyzn i 1500 wśród kobiet). Zapadalność w 2013 roku jest szacowana na 7,4./100 000 wśród mężczyzn i 7,5/100 000 wśród kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności na 4,8/100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej. Nie zamieszczono danych dla populacji ogólnej, bez podziału na płeć [22].

Badania epidemiologiczne dowodzą, że zapadalność na czerniaka wzrasta średnio o 5% rocznie, a co 10 lat liczba nowych przypadków ulega podwojeniu [6]. Od 1980 roku, zapadalność przez 30 lat zwiększyła się ponad 4-krotnie. Mediana wieku zachorowania u obu płci jest podobna i wynosi około 50 lat, ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [23]. Zgodnie z prognozami KRN dotyczącymi zachorowalności i umieralności trend wzrostu zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce będzie nadal obecny. Uważa się, że liczba zachorowań w całej populacji Polski do 2025 roku może nawet ulec podwojeniu [23]. Na tle krajów UE, Polska charakteryzuje się około dwukrotnie niższą zapadalnością na czerniaki skóry, z umieralnością na wyższym poziomie niż średnia europejska, co może mieć związek z mniejszą wykrywalnością choroby we wczesnym stadium i dostępem do terapii w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy [20].

Dane dotyczące liczby zachorowań na czerniaka skóry, bez względu na stopień zaawansowania choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce [20].

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
1980	611	1,7	1,5
1985	832	2,2	1,9
1990	913	2,4	2,0

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
1995	1294	3,4	2,7
2000	1731	4,5	3,3
2005	2189	5,7	4,0
2010	2545	6,6	4,3
2012	3083	bd***	bd
2020**	3292	bd	bd
2025**	4021	bd	bd

* określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata.

**prognozy wg KRN

*** brak danych

Odsetki pacjentów, u których w chwili rozpoznania czerniaka określono stopień zaawansowania nowotworu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry

Stadium zaawansowania	Odsetek pacjentów z danym stadium zaawansowania w momencie diagnozy					
	Hawro 2010 [24]		Kuciel-Lisecka 2011 [25]	Ługowska 2012 [9]	PTOK 2013 [16]	Wartość przyjęta w analizie BIA*
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Nie podano informacji o źródle danych	
liczba chorych	nie podano informacji	348 pacjentów	251 pacjentów	nie podano informacji	nie podano informacji	Nie dotyczy
I	31%	54%	16,7%	30%	80%	75% ¹
II			20,7%	40%		
III	11%	22%	20,7%	25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych)	15%	20% ² (nieoperacyjni : 60%)
IV	21%	14%	34,7%	5% (nieoperacyjny: 5% wszystkich chorych)	5%	5% ³ (nieoperacyjni : 100%)
Brak możliwości klasyfikacji	37%	10%	7,2%	nie podano informacji	nie podano informacji	7,2% ⁴

Dane uwzględnione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia: „Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [26]

¹ 100% minus odsetki w stadiach III i IV; suma odsetków dla stanów I, II, III i IV wynosi 100% (odsetki liczone są dla grupy pacjentów, u których możliwe jest określenie stadia zaawansowania);

² średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: Ługowska 2012 [9], PTOK 2013 [16]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 60% = 15% w stosunku do 25% (15%/25%) z publikacji Ługowska 2012 [9];

³ średnia arytmetyczna z najaktualniejszych danych: Ługowska 2012 [9], PTOK 2013 [16]; odsetek pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem 100% = 5% w stosunku do 5% (5%/5%) z publikacji Ługowska 2012 [9];⁴ wartość z publikacji Kuciel-Lisecka 2011 [25]; jest to wartość uwzględniająca najdłuższy okres czasu (1996-2007).

Czerniak błony śluzowej

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania czerniaka błony śluzowej u nowo zdiagnozowanych pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej

Lokalizacja czerniaka pozaskórnego: błona śluzowa ¹	Odsetek pacjentów ²	Szczegółowa lokalizacja ³	Brak przerzutów ⁴	Przerzuty do węzłów chłonnych ⁴	Przerzuty odległe ⁴
Okolica anogenitalna	67,6%	Srom i pochwa	Brak danych	25% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Męskie narządy płciowe	Brak danych	50% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Odbyt odbytnica	Brak danych	50% (nie podano informacji o lokalizacji przerzutów)	
Nosogardło, krtań i zatoki	29,1%	Błona śluzowa jamy ustnej	30%	50% (okoliczne węzły chłonne)	20%
Żołądek	3,28%	-	Brak danych	Brak danych	Brak danych

¹ lokalizacje przedstawione w publikacji Rogers 1998 [28];

² odsetki na podstawie publikacji Rogers 1998 [28] (dane literaturowe zagraniczne);

³ lokalizacje przedstawione w publikacji Michalska-Jakubas 2006 [27];

⁴ na podstawie publikacji Michalska-Jakubas 2006 [27] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów).

Szacuje się, że większość zachorowań dotyczy okolic anogenitalnych (67,7%), lokalizacja w nosogardle, krtani i zatokach stanowi łącznie 29,1% przypadków, natomiast lokalizacja w żołądku stanowi 3,28% przypadków [27], przy czym brak jest szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania nowo zdiagnozowanych chorych w Polsce. W powyższej tabeli przedstawia odnalezione dane zagraniczne dotyczące odsetka pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej. U połowy pacjentów występują przerzuty do węzłów chłonnych; szczegółowe dane podano jedynie dla czerniaka błony śluzowej jamy ustnej: u 50% obecne są przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, u 20% obecne są przerzuty odległe [28].

1.7.2. Chorobowość

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku żyło w Polsce 15 571 osób z czerniakiem skóry rozpoznany w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyło 9834 osoby (chorobowość 5-letnia). Dane te mogą być jednak niedoszacowane [21]. Należy podkreślić, że dane te obejmują wszystkich chorych z czerniakiem a nie chorych z zaawansowaną nieresekcyjną lub przerzutową postacią tej choroby.

Tabela 7. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21]

	Chorobowość	
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	4197	6408
Kobiety	5 637	9163
Ogółem	9834	15 571

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

1.7.3. Śmiertelność

Najaktualniejsze dane dotyczące przeżycia polskich pacjentów z czerniakiem skóry zostały opublikowane w 2009 roku w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Zdecydowanie lepszym rokowaniem cechuje się populacja kobiet, w której wskaźniki przeżyć są około 7-12% lepsze niż w populacji mężczyzn. Szczególnie zauważalna różnica w przeżyciach ze względu na płeć jest obserwowana w przypadku przeżyć 5-letnich. Osoby w wieku poniżej 44 lat, po zdiagnozowaniu czerniaka skóry, żyją dłużej niż chorzy ze starszych grup wiekowych.

Wskaźniki przeżycia 5-letniego z uwzględnieniem stopnia zaawansowania nowotworu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przeżycie 5-letnie [16]

Stadium zaawansowania choroby	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Wczesne stadia czerniaka	60-90%
Stadium regionalnego zaawansowania (III)	20-70%
Nowotwór uogólniony (IV)	5-10%, mediana przeżycia wynosi 6-10 miesięcy

Przeżywalność pacjentów z czerniakiem skóry (bez podziału na stopnie zaawansowania) jest w Polsce dość niska w porównaniu z USA, gdzie 5-letnie przeżycie jest o ponad 30% wyższe, co może mieć związek z wcześniejszym wykrywaniem zmian nowotworowych na etapie zlokalizowanym, a także lepszym dostępem do innowacyjnych metod leczenia czerniaka skóry.

Pacjenci z czerniakami śluzówki, charakteryzują się słabą przeżywalnością, 5 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 20% pacjentów. Wysoka śmiertelność wśród tej grupy pacjentów związana jest rozpoznaniem w późnym stopniu zaawansowania (z uwagi na lokalizację), ponadto czerniaki błon śluzowych wykazują częstą tendencję do tworzenia wznów miejscowych i przerzutów odległych [5].

1.7.4. Oszacowanie liczebności populacji

Oszacowanie populacji, w której niwolumab miałby być stosowany, w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu, dostępne dane literaturowe oraz przede wszystkich kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)” [1], poparte opinią ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

Szacowana liczba pacjentów, kwalifikująca się do leczenia NIVO w ramach wnioskowanego programu lekowego, w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka oraz modelowanie przebiegu choroby (model wykorzystany na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) przedstawiono poniżej.

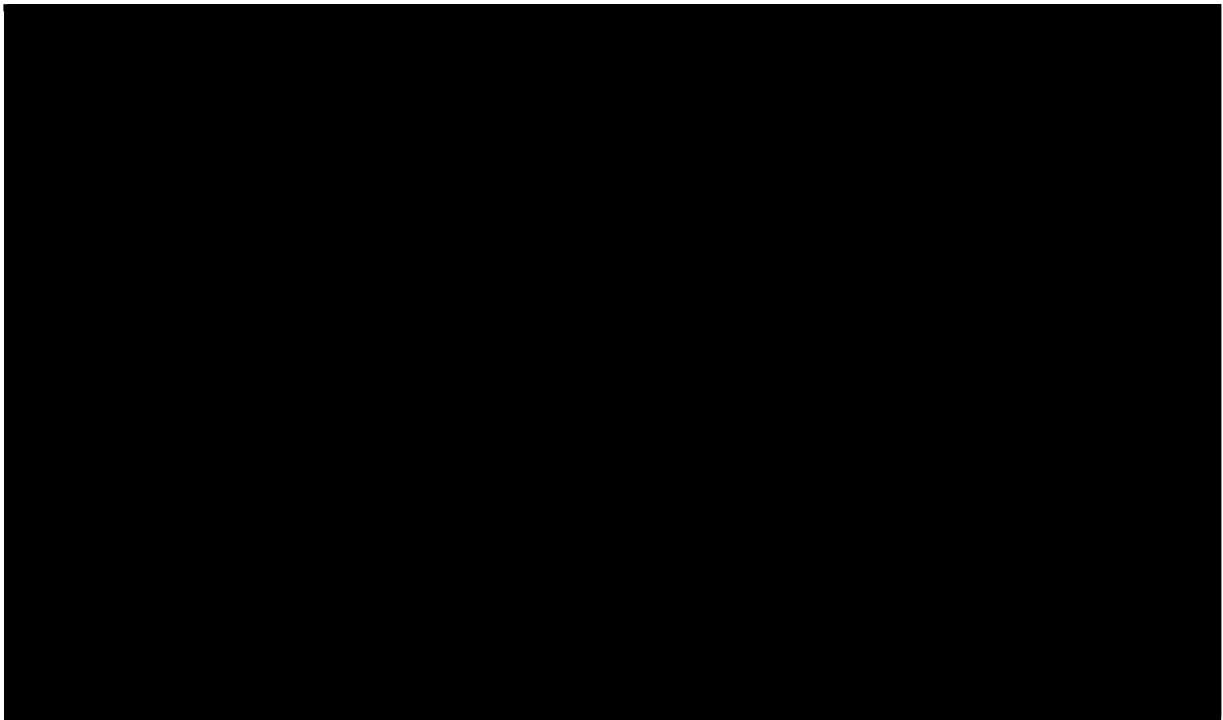
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

1.8. Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii. We wczesnym czerniaku postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (biopsja wycinająca). Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego.

W przypadku stwierdzenia przerzutu w węźle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię sływu chłonnego. Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się tylko w wybranych przypadkach. U chorych w stadium przerzutowym, dobór metody leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od sytuacji klinicznej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków [3, 4, 16].

Schemat 1. Populacja chorych na czerniaka z zaznaczoną ścieżką przebiegu choroby w polskiej praktyce klinicznej [97].



Ogólną charakterystykę opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych przedstawiono poniżej.

Chemioterapia

Leczenie systemowe chorych na zaawansowanego czerniaka oparte jest przede wszystkim na substancjach alkilujących – głównie dakarbazynie (DTIC), która jest obecnie jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym w Polsce, jednakże jej skuteczność jest ograniczona. Schematy monoterapii z DTIC to podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200-250 mg/m² *iv* co 3 tygodnie lub 850 mg/m² *iv* 1 dnia co 3 tygodnie, ale nie ma dowodów na istnienie zależności między schematem podawania leku i wskaźnikami skuteczności [16, 9, 29].

Niezadowolające wyniki uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii w postaci pojedynczych leków spowodowały w latach 80-tych opracowanie terapii czerniaka opierających się na leczeniu skojarzonym dakarbazyny z innymi lekami. Pomimo, iż uzyskiwane dzięki terapii skojarzonej wyniki dotyczące stopnia odpowiedzi są lepsze, terapie wielolekowe są bardziej toksyczne niż monoterapia, nie wydłużając przy tym przeżycia całkowitego [30]. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth) oraz dakarbazyny i paklitakselu [3, 9].

Radioterapia

Powszechnie uważa się, iż czerniak jest nowotworem opornym na napromienianie. Jednakże po nieradykalnym wycięciu zmiany nowotworowej należy rozważyć zastosowanie radioterapii, która mogłaby opóźnić wystąpienie wznowy. Dotyczy to sytuacji, gdy lokalizacja nowotworu nie pozwala na całkowite usunięcie nacieków, bez ryzyka nieakceptowalnego kalectwa. Ponadto radioterapia wskazana jest w przypadku wystąpienia przerzutów do węzłów pachowych lub pachwinowych z przekraczaniem torebki, naciekaniem tkanki tłuszczowej i naczyń chłonnych. Radioterapia może być stosowana również w celu zniesienia bólu w przypadku np. przerzutów do kości. W niektórych ośrodkach radioterapia stosowana jest u chorych z przerzutami do mózgu, brak jest jednak uzasadnienia takiego postępowania [3].

Opieka paliatywna

Opieka paliatywna koncentruje się głównie na zapobieganiu bólowi i leczeniu depresji. W postępowaniu paliatywnym, zależnie od objawów, zastosowanie znajduje także chirurgia (w sytuacjach uzasadnionych klinicznie) i radioterapia. Opieka paliatywna oferowana jest w hospicjach lub w domach osób chorych [16].

Terapie innowacyjne

Po wielu latach nieskutecznego leczenia czerniaków skóry, w ostatnim czasie nastąpił rozwój nowych metod leczenia. Postępy w tej dziedzinie wiążą się z dwoma mechanizmami terapii: leczeniem celowanym za pomocą inhibitorów kinaz szlaku MAP oraz immunoterapią nieswoistą z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej [4, 16, 7, 19, 29].

1.8.1. Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Przez wiele lat standardowym postępowaniem terapeutycznym w czerniaku uogólnionym była terapia dakarbazyną. Chemioterapia oparta na dakarbazynie, zarówno w monoterapii jak w skojarzeniu nie pozwala jednak na znamienne przedłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych. Obiektywną odpowiedź na leczenie DTIC uzyskuje się jedynie u 15-20% pacjentów, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 4 miesiące i wskaźnikiem przeżycia 5-letniego poniżej 2% [16, 29, 7].

Wg publikacji *Korn et al.*, w której przeprowadzono agregację danych pochodzących z 42 badań II fazy dotyczących różnych schematów leczenia (dakarbazyny, winblastyny, paklitakselu, cisplatyny, temozolomidu,

melfalanu, IFN α , IFN γ , IL-2) czerniaka w IV stopniu zaawansowania w latach 1975-2005, mediana przeżycia całkowitego pacjentów wyniosła 6,2 miesiące (95% CI: 5,9; 6,5), odsetek 1-rocznego przeżycia 25,5 % (95% CI: 23, 6;27,4). Dla 50% pacjentów, czas wolny od progresji choroby był krótszy niż 1,7 miesiąca (95% CI:1,6; 1,8) a tylko 14,5% chorych (95% CI:12,9; 16,1) było wolnych od progresji przez 6 miesięcy. Autorzy przeglądu dokonali także analizy statystycznej porównującej efektywność kliniczną rozpatrywanych ramion terapeutycznych i nie zaobserwowali istotnej statystycznie różnicy w skuteczności pomiędzy analizowanymi schematami terapeutycznymi w odniesieniu do punktu końcowego przeżycie jednoroczne, wynoszące 25%. Wyniki te mogą być punktem odniesienia dla analiz skuteczności nowych terapii – metaanaliza opierała się na badaniach klinicznych m.in. dakarbazyny, winblastyny, paklitakselu, cisplatyny, temozolomidu, melfalanu, IFN α , IFN γ , IL-2, bez uwzględniania (z racji predefiniowanych ram czasowych danych włączanych do przeglądu) badań dla nowych terapii np. ipilimumabu, niwolumabu, pembrolizumabu. Publikacja obarczona jest jednak pewnymi ograniczeniami. Omawiany artykuł nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cooha, zatem nie analizuje wszystkich dostępnych danych literaturowych dotyczących leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania, ponadto wyniki nie uwzględniają pacjentów w III, niesekcyjnym stadium zaawansowania, którzy wg obecnych wytycznych postępowania także kwalifikowani są do leczenia systemowego, wskutek czego wyniki przeglądu Korna mogą być niedoszacowane [35].

Niska skuteczność analizowanych schematów leczenia w ramach chemioterapii zaawansowanego czerniaka, a także coraz większa wiedza na temat biologii czerniaka skłoniła świat medyczny do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych – immunoterapii i leczenia celowanego, które znacząco zwiększają przeżycie chorych i korzystnie wpływają na progresję choroby.

Immunoterapia

Czerniak uważany jest za jeden z najbardziej immunogennych nowotworów, tzn. zdolnych do indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pośrednio wskazuje na to częstsze niż w innych nowotworach występowanie spontanicznych remisji i obecność u części pacjentów reaktywności immunologicznej przeciw komórkom czerniaka. Relatywnie duża immunogenność czerniaka stworzyła nadzieje na opracowanie skutecznych metod immunoterapii tego nowotworu [36].

Mechanizm działania **niwolumabu** i **pembrolizumabu** oparty jest na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego poprzez blokowanie oddziaływania receptora PD-1 (ang. *programmed cell death 1 receptor*) z ligandem PD1-L1, co doprowadza do hamowania aktywacji limfocytów T [8, 37]. W badaniu I fazy dla niwolumabu, odpowiedź obiektywną uzyskano u 28% pacjentów z czerniakiem skóry, poddanych uprzednio leczeniu systemowemu a czas wolny od progresji w 24 tygodniu leczenia był równy 41% [38]. Z kolei badanie obserwacyjne *Topalian et al.* wykazało, że mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych niwolumabem wynosi 16,8 miesiące, przeżycie 1-roczone i 2-letnie odpowiednio 62% i 43%, a mediana przeżycia wolnego od progresji 3,7 miesiąca. Obiektywną odpowiedź na leczenie, która trwała 2 lata zaobserwowano u 31% pacjentów. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały wysypkę i zmęczenie [39]. Ustalenie czynników predykcyjnych w terapiach przeciwnowotworowych umożliwia sprecyzowanie populacji, w których spodziewana korzyść z leczenia jest największa. Poddawani interwencji, często kosztownej, mogą być zatem tylko ci pacjenci, którzy u których terapia jest najskuteczniejsza.

Skuteczność pembrolizumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorom PD-1, była oceniana w badaniu którego uczestnikami byli pacjenci z czerniakiem przerzutowym, poddawani i nie poddawani wcześniejszej terapii systemowej ipilimumabem. Najlepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w grupie której podawano najwyższą dawkę pembrolizumabu – odpowiedź na leczenie sięgała 52%. Większość odpowiedzi na leczenie była późna, ale długotrwała (podobnie jak w przypadku innych leków immunoterapeutycznych). W porównaniu do przeciwciał monoklonalnych które blokują CTLA-4, skutki uboczne o pochodzeniu immunologicznym występowały rzadziej [40].

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na blokowaniu antygenu CTLA-4, który jest supresorem limfocytów T, a jego zablokowanie powoduje pośrednią stymulację układu odpornościowego. U pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii, ipilimumab, w porównaniu do glikopeptydowej szczepionki gp100 wykazał znamienne przedłużenie przeżyć całkowitych (różnica 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Odsetek przeżyć 1-rocznych i 2-letnich wynosił odpowiednio 45,6% i 23,5% w grupie ipilimumabu [41]. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla tego leku jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii – chorzy odnoszą korzyść z leczenia dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach i powolnym przebiegu choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni znaczącym wydłużeniem przeżywalności. Ostatnie dane zebrane w grupie chorych z badań II fazy o długim okresie obserwacji wskazują na odsetek osób przeżywających 5 lat na poziomie 20%, przy czym po okresie 4 lat obserwuje się *plateau* krzywych przeżywalności [42]. Skuteczność ipilimumabu była badana także u pacjentów wcześniej nieleczonych. Grupa ipilimumabu (ipilimumab+dakarbazyna), w porównaniu do grupy kontrolnej (dakarbazyna+placebo) cechowała się dłuższym przeżyciem całkowitym (11,2 vs 9,1 miesiąca) i przeżyciem 3-letnim (odpowiednio 20,8% i 22,2%) [43]. Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej zależnej od autoreaktywnych limfocytów T. Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego). Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na ipilimumab, ale obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z pojawieniem się działań niepożądanych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych. U 36% pacjentów, u których wystąpiły reakcje autoimmunologiczne w III i IV stopniu toksyczności, obserwowano obiektywne odpowiedzi kliniczne, podczas gdy u chorych bez reakcji autoimmunologicznych odsetek ten wynosił 5-11% odpowiedzi [44]. Wciąż trwają badania nad efektywnością terapii skojarzonych ipilimumabu z inhibitorami BRAF [16, 8].

Leczenie celowane

Przełomem w dziedzinie badań nad czerniakiem skóry było stwierdzenie występowania w części z nich zmutowanego genu BRAF, co stanowiło bodziec do rozwoju leczenia celowanego, ukierunkowanego na inhibicję kinaz szlaku MAP.

Mechanizm działania **wemurafenibu** opiera się na zakłócaniu transdukcji sygnału w szlaku kinaz MEK/ERK, co w konsekwencji prowadzi do kierowania komórki na szlak apoptozy. Inhibitor enzymu B-Raf jest skuteczny jednak tylko w przypadku czerniaków z typem mutacji V600E i V600K, przy braku mutacji BRAF odnotowuje się efekt odwrotny – stymulację kinazy B-Raf i progresję zmiany nowotworowej. Opublikowane w 2011 roku wyniki badania rejestracyjnego III fazy z wemurafenibem w I linii leczenia u chorych z mutacją BRAF V600 wykazały odpowiedź na leczenie u 48% chorych leczonych inhibitorem wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak i również znaczącą poprawę przeżywalności bez progresji choroby, która wyniosła około 5 miesięcy oraz przeżywalności całkowitej rzędu 3 miesięcy. Mimo, że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie, wyniki badania II-III fazy wykazały medianę przeżywalności u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 13-16 miesięcy, co znacznie przewyższa obserwowaną wcześniej przeżywalność w tej grupie chorych. Niestety, wemurafenib charakteryzuje się silną toksycznością skórną jak i również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak płaskonabłonkowy skóry) [8, 47, 31]. Obecnie prowadzone są badania oceniające skuteczność terapii skojarzonej wemurafenibu z ipilimumabem [8].

Skuteczność **dabrafenibu**, inhibitora BRAF V600E, V600D/K, V600G w leczeniu z dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem oceniano w badaniach klinicznych typu *open label* III fazy. W porównaniu z dakarbazyną, dabrafenib okazał się skuteczniejszy u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry. Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,1 miesiąca w grupie dabrafenibu i 2,7 miesiąca w grupie dakarbazyny. Obserwowane efekty

uboczne u 53% chorych nie były poważne, a toksyczność skórna i ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego mniejsze niż w przypadku wemurafenibu [48]. Dabrafenib charakteryzuje się odpowiedzią całkowitą na poziomie 39% u chorych przerzutami do mózgu, wcześniej nie poddawanych radioterapii [8].

Skuteczność **trametynybu**, inhibitora MEK1 i MEK2 była badana u pacjentów z mutacjami BRAF V600E lub V600K. W porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (dakarbazylna lub paklitaksel), trametinib wykazał poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (4,8 miesiąca vs 1,5 miesiąca) oraz lepsze 6-miesięczne przeżycie całkowite (81% vs 67%). W przeciwieństwie do innych inhibitorów BRAF, skutkiem ubocznym trametinibu nie było występowanie wtórnych zmian nowotworowych skóry [45]. Trametinib osiąga także dobre efekty terapeutyczne po skojarzeniu z dabrafenibem. W badaniach I/II fazy, schemat leczenia dabrafenib+trametinib wykazał poprawę przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii dabrafenibem (9,4 vs 5,8 miesiąca), ponadto odnotowano mniejszą toksyczność skórą politerapii [46].

Aktualne polskie zalecenia (przed rejestracją niwolumabu, dabrafenibu i trametynybu) stanowią: że inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi ok. 6–7 miesięcy), leki te powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji leczenia ipilimumabem i wemurafenibem u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii terapii jest ipilimumab [16].

Terapie lekami innowacyjnymi, w porównaniu do dotychczas stosowanych schematów leczenia, przynoszą chorym na przerzutowe czerniaki skóry istotne korzyści terapeutyczne. Znacznej poprawie ulega także roczne przeżycie całkowite, które w grupie leczonej standardowo sięga 25,5%, podczas gdy ipilimumab zwiększa je prawie dwukrotnie.

Terapia lekami celowanymi prowadzi jednak do narastania oporności. Odpowiedź na leczenie jest uzyskiwana szybko, ale utrzymuje się krótko, w przeciwieństwie do immunoterapii, która daje długotrwałe efekty zdrowotne, ale są one obserwowane dopiero po kilku miesiącach. Ponadto, obie strategie terapeutyczne nie są pozbawione efektów ubocznych. Terapie celowane obarczone są zwiększonym ryzykiem występowania wtórnych nowotworów skóry, z kolei immunoterapia, z racji mechanizmu działania, może powodować efekty niepożądane o charakterze immunologicznym.

1.8.2. Wytyczne postępowania terapeutycznego

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują na 6 głównych obszarów leczenia czerniaków skóry: leczenie chirurgiczne, chemioterapię, immunoterapię, leczenie celowane, radioterapię i leczenie skojarzone. W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych, zidentyfikowano polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego w terapii czerniaka skóry, uwzględniające stopień zaawansowania choroby i najskuteczniejsze dostępne obecnie metody leczenia.

Odnaleziono 5 dokumentów dotyczące zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na czerniaki skóry opublikowanych w latach 2010-2015:

1. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* – 2013,
2. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 2015,
3. *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2012,
4. *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* – 2012.

Rekomendacje wyżej wymienionych organizacji szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej [16, 31, 32, 33, 34]

Instytucja	Wytyczne
PTOK 2013 [16]	<ol style="list-style-type: none"> 1. podstawowym postępowaniem jest włączenie chorych do badań klinicznych; 2. w przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych, izolowanych przerzutów do narządów mięsaszowych należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub napromieniowanie ośrodkowego układu oddechowego 3. leki cytotoksyczne: <ul style="list-style-type: none"> dakarbazyne: <ul style="list-style-type: none"> ➤ jedyny zarejestrowany lek cytotoksyczny w uogólnionym czerniaku; ➤ niska skuteczność – obiektywna odpowiedź u 15% chorych; ➤ schemat podawania – 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² lub 1 dzień w dawce 850-1000 mg/m² paklitaksel: <ul style="list-style-type: none"> ➤ w monoterapii lub skojarzony z karboplatiną nie przedłuża czasu trwania odpowiedzi w drugiej linii leczenia; ➤ nie jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka; 4. Schematy wielolekowe (dakarbazyne+cisplatyne/winblastyna/karmustyna/tamoksifen) <ul style="list-style-type: none"> ➤ skuteczność niepotwierdzona w badaniach klinicznych 5. Biochemioterapia (chemioterapia łącznie z interkuliną -2 i α-2b) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nie poprawia przeżyć chorych w porównaniu w stosunku do chemioterapii 6. Immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Podstawowa opcja w drugiej linii leczenia; ➤ u chorych na czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby ➤ ryzyko działań niepożądanych związanych z autoimmunizacją 7. leczenie celowane: <ul style="list-style-type: none"> wemurafenib <ul style="list-style-type: none"> ➤ u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją genu BRAF (wemurafenib); ➤ szybka odpowiedź ale ograniczony czas trwania odpowiedzi; ➤ leczenie z wyboru u chorych z objawami choroby lub/i dużą masą nowotworu dabrafenib <ul style="list-style-type: none"> ➤ zarejestrowany do leczenia chorych z mutacją BRAF V600; ➤ w porównaniu z DTIC lepsza odpowiedź na leczenie, znacząca poprawa przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych;
NCCN 2015 [31]	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku ograniczonej liczby zmian wtórnych w narządach wewnętrznych należy rozważyć leczenie chirurgiczne 2. Gdy postępowanie chirurgiczne nie jest możliwe, zalecana terapia systemowa, włączenie do prospektywnych badań klinicznych lub tzw. najlepsze leczenie objawowe (BSC, ang. <i>best supportive care</i>), w zależności od kontekstu klinicznego 3. Terapia systemowa przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniakiem BRAF (-) <ul style="list-style-type: none"> [1 linia leczenia]: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Przewidywana stabilizacja objawów choroby >12 tygodni (cel leczenia: długoterminowe OS): <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Ipilimumab (kategoria 1)*;

Instytucja	Wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab; • Wysokie dawki IL-2 ➤ Przewidywane pogorszenie stanu klinicznego ≤ 12 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Leki cystostatyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna/pakalitaksel); • Biochemioterapia (kategoria 2B)*: (dakarbazyne/cisplatyna/winblastyna z lub bez IL-2 lub interferonem α) i (temozolomid/cisplatyna/winblastyna z lub bez IL-2 lub interferonem α) [co najmniej 2 linia leczenia]: ➤ Stan sprawności wg ECOG 0-2: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Ipilimumab (kategoria 1)*; • Pembrolizumab; • Leki cystostatyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna/pakalitaksel); • Biochemioterapia (kategoria 2B): (dakarbazyne/cisplatyna/winblastyna z lub bez IL-2 lub interferonem α) i (temozolomid/cisplatyna/winblastyna z lub bez IL-2 lub interferonem α) • Wysokie dawki IL-2; ➤ Stan sprawności wg ECOG 3-4: <ul style="list-style-type: none"> • Najlepsze leczenie objawowe (<i>best supportive care</i>) <p>4. <u>Terapia systemowa przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniakiem BRAF(+)</u></p> <p>[1 linia leczenia]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Przewidywana stabilizacja objawów choroby >12 tygodni (cel leczenia: długoterminowe OS): <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Ipilimumab (kategoria 1)*; • Pembrolizumab; • Dabrafenib +trametinib (kategoria 1)*; • Wysokie dawki IL-2 ➤ Przewidywane pogorszenie stanu klinicznego ≤ 12 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Wemurafenib (kategoria 1)*; • Dabrafenib (kategoria 1)*; • Dabrafenib +trametinib (kategoria 1)*; • Pembrolizumab [conajmniej 2 linia leczenia]: ➤ Stan sprawności wg ECOG od 0-2: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab; • Ipilimumab (kategoria1)*; • Pembrolizumab;

Instytucja	Wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Leki cytostatyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna/paklitaksel); • Wysokie dawki IL-2 <p>Jeśli nie były stosowane w pierwszej linii leczenia, jako leczenie II rzutu należy rozważyć: wemurafenibem, dabrafenib+trametinib, trametinib (u pacjentów nietolerujących inhibitorów BRAF);</p> <ul style="list-style-type: none"> • biochemioterapię. <p>➤ Stan sprawności wg ECOG od 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsze leczenie objawowe (<i>best supportive care</i>)
<p>ESMO 2012 [32]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku zmian wtórnych w narządach miękkich należy rozważyć leczenie chirurgiczne; 2. Włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych; 3. Jako leczenie I i II linii : ipilimumab (pacjenci BRAF-pozytywni i BRAF-negatywni); 4. Jako leczenie I i II linii, u pacjentów BRAF-pozytywnych: wemurafenib (II, B); 5. Brak preferencji w sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu i pacjentów z mutacją BRAF; 6. W sytuacji braku możliwości włączenia do badań klinicznych i niedostępności immunoterapii/terapii celowanej opcją terapeutyczną może być zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • dakarbazyne, temozolomidu, taksanów, fotemustyny, pochodnych platyny, cytokin (IFN, IL-2), zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu; 7. W czerniaku o agresywnym przebiegu może być zastosowana: <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona paklitakselu i karboplatyny lub cisplatyny, windezyny i dakarbazyne (ale nie w I linii leczenia) • Radioterapia paliatywnie w przerzutach do mózgu lub kości.
<p>EDF, EADO, EORTC 2012 [33]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku zmian wtórnych w narządach miękkich terapią z wyboru jest wycięcie chirurgiczne; 2. Włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych; 3. Jedyną opcją systemową, która przedłuża przeżycie całkowite jest immunoterapia i terapia celowana 4. Pacjenci z przerzutowym czerniakiem powinni zostać przebadani na obecność mutacji BRAF, w razie potwierdzenia tej mutacji powinni być leczeni inhibitorami BRAF (wemurafenib, dabrafenib) 5. Jako leczenie drugiej linii zaleca się ipilimumab, jednak brak znajomości czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie 6. Blokery PD-1 poprawiają przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, ponadto badania sugerują, że ekspresja PD-L1 może być czynnikiem predykcyjnym 7. Immunoterapia IL-2 lub IFN-α nie przynosi oczekiwanych efektów klinicznych 8. W leczeniu chorych bez mutacji BRAF lub z mutacją, nieodpowiadających na leczenie inhibitorami i immunoterapią rekomenduje się chemioterapię 9. Dakarbazyne nie wydłuża przeżycia całkowitego, podobnie jak terapie skojarzone, które dodatkowo wykazują większą toksyczność 10. Inhibitory c-Kit mają zastosowanie w niewielkiej liczbie przypadków czerniaków z mutacją KIT 11. Radioterapia może mieć zastosowanie w terapii przerzutów do mózgu i kości

* w nawiasach podano siłę rekomendacji (definicje w załączniku)

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Polskie wytyczne i zalecenia organizacji zagranicznych podkreślają, że podstawową opcją terapeutyczną dla chorych w stadium zaawansowanym czerniaka jest włączenie do prospektywnych badań klinicznych, z uwagi na brak skutecznej, powszechnie dostępnej metody leczenia [16],[31, 32, 33, 34].

Posumowanie wytycznych postępowania terapeutycznego w 1 linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych:

➤ **Populacja BRAF (-):**

W sytuacji gdy udział w badaniach klinicznych jest niemożliwy, pacjentom w III (nieresekcyjnym) i IV stadium zaawansowania choroby, bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-)) w pierwszej linii leczenia zaleca się:

- immunoterapię: niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab;
- leczenie cytostatyczne (min. dakarbazynę);
- biochemioterapię.

W przypadku braku dostępu do immunoterapii standardowym podejściem systemowym jest terapia dakarbazyną, jednakże efektywność kliniczna DTIC jest niezadowalająca. Autorzy zwracają uwagę, że chemioterapia jest leczeniem o nieudowodnionej skuteczności i o udowodnionej toksyczności.

➤ **Populacja BRAF (+):**

Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF (BRAF (+)), jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowana jest:

- Immunoterapia;
- leczenie celowane (inhibitory BRAF).

Posumowanie wytycznych postępowania terapeutycznego w 2 linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych:

➤ **Populacja BRAF (-) i BRAF (+):**

W co najmniej 2 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF zaleca się:

- immunoterapię (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab);
- leczenie cytostatyczne;
- biochemioterapię;
- inhibitory BRAF, jeśli nie były stosowane w pierwszej linii leczenia (populacja BRAF (+));
- najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*).

Należy mieć na uwadze, iż zastosowanie inhibitorów BRAF, jako leczenia celowanego poprawia przeżycie, ale przynosi krótkotrwały efekt; dość szybko obserwuje się oporność na leczenie. Ponadto jednym z poważnych efektów ubocznych leczenia wemurafenibem jest zwiększone ryzyko zachorowania na raka kolczystokomórkowego skóry.

W czerniaku uogólnionym, o ciężkim przebiegu, jako leczenie drugiej linii rekomenduje się terapie skojarzone m.in. paklitakselu z karboplatiną lub dakarbazyny z winblastyną i cisplatiną, ale i one nie przynoszą znaczących korzyści terapeutycznych a toksyczność politerapii jest większa niż monoterapii. Biochemioterapia, czyli połączenie chemioterapii z substancjami biologicznie czynnymi (np. IFN- α , IL-2) także nie poprawia stanu pacjentów. Radioterapia ma znaczenie paliatywne. Może być pomocna w wybranych przypadkach, w szczególności jako terapia adiuwantowa u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów i leczenie paliatywne przerzutów do mózgu lub kości [16],[31, 32, 33, 34].

1.9. Jakość życia i aktywność zawodowa

Jakość życia chorego na nowotwór złośliwy określają z jednej strony dolegliwości towarzyszące guzowi lub obawa o ich wystąpienie, z drugiej strony – wiara w możliwości wyleczenia i zmniejszenie tych dolegliwości. Powszechnymi odczuciami są w tej grupie chorych niepokój i depresja. Wynikają one ze strachu przed cierpieniem i śmiercią oraz z obaw o losy najbliższych. Niepokój budzą także niektóre działania diagnostyczne i lecznicze, szczególnie, jeśli chory nie jest właściwie poinformowany o ich charakterze oraz ma wątpliwości dotyczące ich celowości i skuteczności [49].

W terminalnej fazie choroby, obok dolegliwości natury psychicznej, chorzy cierpią na liczne objawy somatyczne. Dolegliwości somatyczne wpływają nie tylko na stan pacjenta, ale także utrudniają i dezorganizują życie rodzinne i społeczne. Na pierwszy plan wysuwa się potrzeba kontroli objawów i złagodzenie bólu, który jest najczęstszym objawem towarzyszącym chorym w stadium terminalnym. Poważnym problemem tego etapu choroby pogarszającym jakość życia są także zaburzenia snu i zmęczenie (CRF, ang. *cancer related fatigue*), co skutkuje dodatkowym osłabieniem, trudnościami z koncentracją uwagi i niechęcią do nawiązywania kontaktu z otoczeniem. W stanie terminalnym choroby, ważnym czynnikiem jest wsparcie społeczne oraz pomoc zespołu opieki paliatywnej [50].

Szczególnym wpływ na jakość życia mają zabiegi chirurgiczne w obrębie twarzy. Do najczęstszych zaburzeń należą depresja i stany lękowe, które są skutkiem braku akceptacji swojego wyglądu i obaw związanych ze stanem zdrowia. Ponadto, większość pacjentów po operacji nie widzi możliwości powrotu do pracy i życia w społeczeństwie [49].

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o pięciopunktową skalę sprawności ECOG wg *Eastern Cooperative Oncology Group* [4].

Tabela 11. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]).

Stopień sprawności	Opis
0	brak obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

2. INTERWENCJA OCENIANA

2.1. Niwolumab jako innowacyjny lek immunologiczny

Niwolumab (Opdivo®) jest zarejestrowany w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [2].

Niwolumab, jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiąca przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach.

Immuno-onkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku i raku nerki) w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii [51, 52, 53, 54]. Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji i eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe itd) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*) [55].

Podstawową zaletą immuno-onkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego [56]. Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń [57]. Początki immunoterapii w onkologii sięgają XIX wieku. W 1893 roku amerykański chirurg William Coley opisał przypadki regresji nowotworowych po doguzowych podaniach *S. pyogenes* powodujących burzliwą odpowiedź immunologiczną [58]. Przez wiele lat rozwój immunoterapii był jednak ograniczony z uwagi na brak wiedzy i możliwości selektywnego aktywowania układu odpornościowego tak aby jego działanie było precyzyjnie ukierunkowane na chorobę nowotworową.

Przełomowe znaczenie miało dopiero opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (*immune checkpoints*). Pierwszy takim lekiem był ipilimumab, hamujący białko CTLA-4, które stanowi negatywny regulator aktywności limfocytów T, i w ten sposób poprzez inhibicję mechanizmów hamujących prowadzącym do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty, u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie, przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozсіяną postacią tego nowotworu [59]. W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie [57].

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii ale u większej grupy

chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania [60, 61].

2.2. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Niwolumab (Opdivo®) dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zarejestrowany jest w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [2].

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo® (niwolumab) [2].

Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [2].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Opdivo®
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu) <u>substancje pomocnicze</u> : sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbat 80, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>4 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim odrywanym zamknięciem typu "flip-off" (aluminiowym), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . <u>10 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym odrywanym zamknięciem typu "flip-off" (aluminiowym), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> .
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001-002
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 czerwca 2015

2.2.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC17.

Mechanizm działania

Niwolumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb) z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowej. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworach lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T poprzez zablokowanie

przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [2].

2.2.2. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe

Sposób podawania

Produkt leczniczy Opdivo® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

2.2.3. Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczących różnic dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu

Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

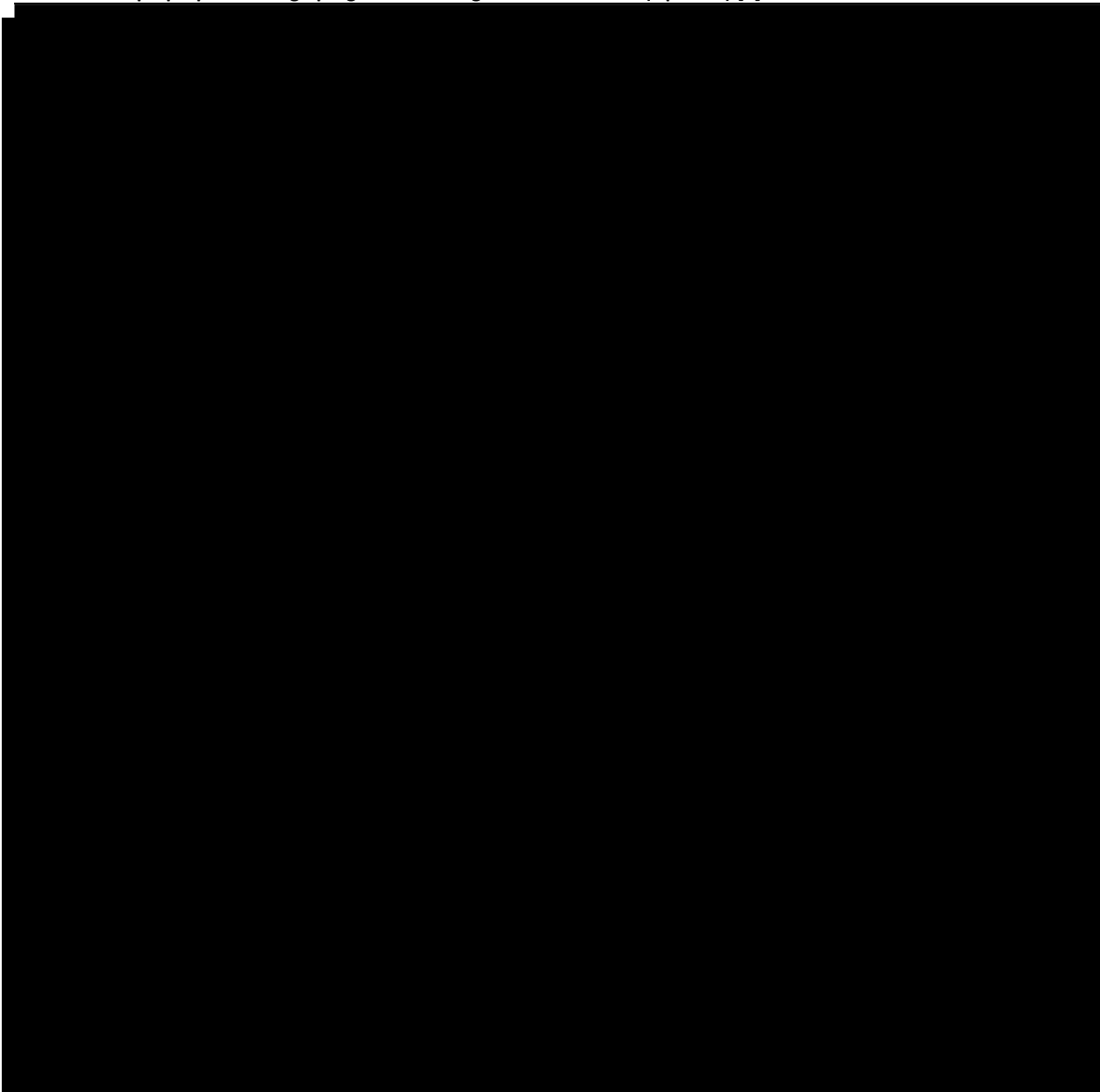
2.2.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodząca w skład leku.

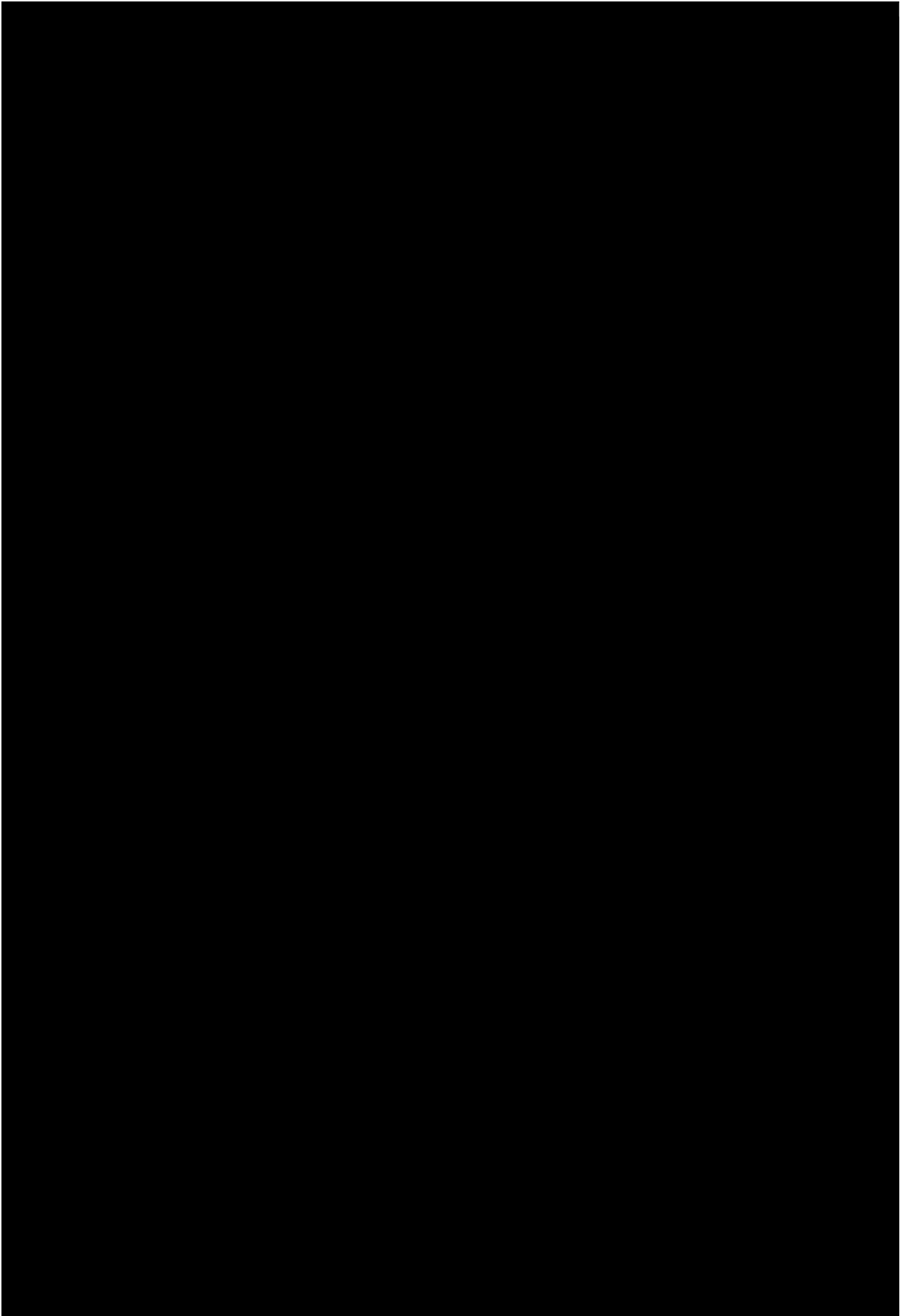
2.3. Opis proponowanego programu lekowego

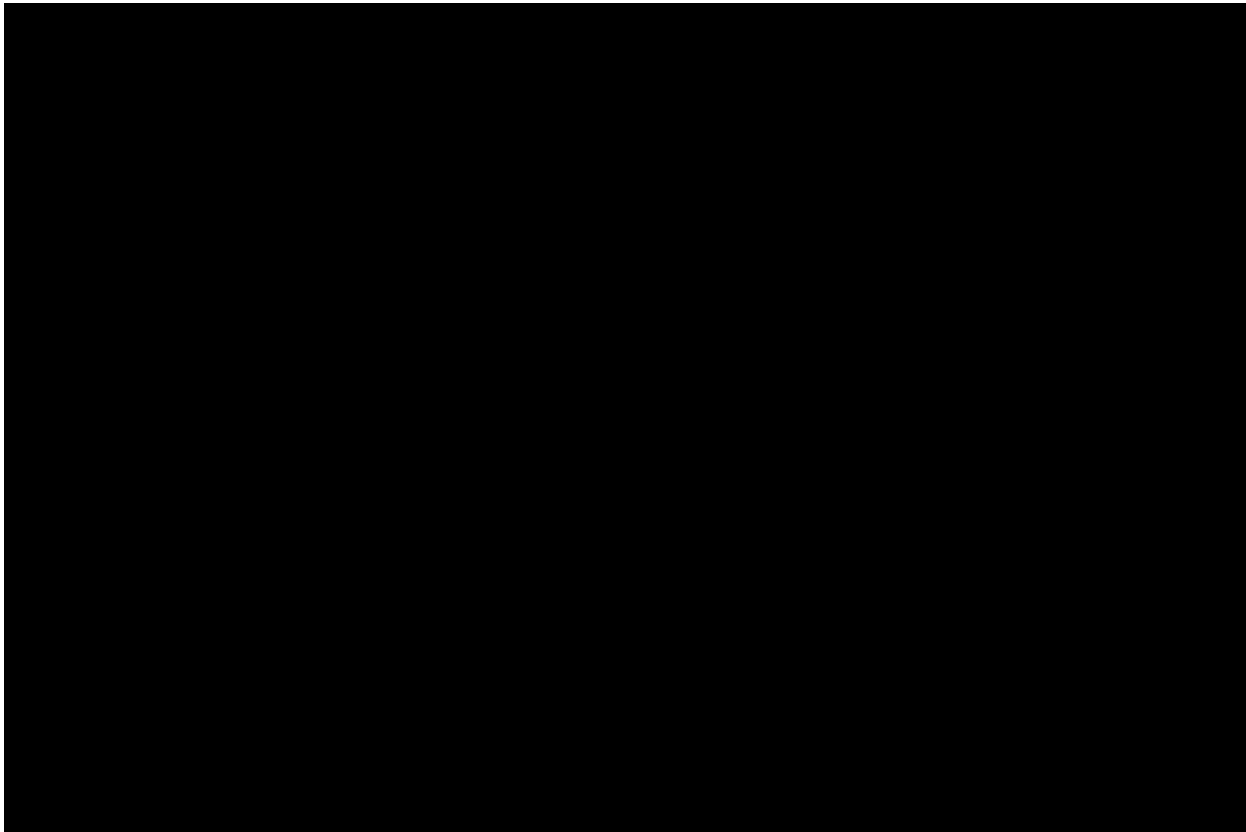
Opis proponowanego programu lekowego dla niwolumabu (Opdivo®) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Opis proponowanego programu lekowego dla niwolumabu (Opdivo®) [1]



Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego





2.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – niwolumab, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (Opdivo®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [62], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [63], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [64], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [65], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [66], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [67] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [68]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.08.2015 r.

Wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu Opdivo® we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy.

Rekomendacja refundacyjna dla niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka jest w trakcie przygotowania. Przewidywany termin wydania rekomendacji – maj 2016 roku.

2.5. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd europejskich oraz światowych rekomendacji i decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (niwolumab) jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Opdivo®).

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.08.2015 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. W dniu 26 sierpnia 2015 roku przeprowadzono ponowne przeszukanie źródeł informacji medycznej, nie odnajdując nowych źródeł danych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [69], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [63], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [70], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [71], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [72], *Danish Medicines Agency* (Dania) [73], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [74], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [77], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [78], *Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique* (Belgia) [79], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmacia* [75], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [76].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych decyzji refundacyjnych dotyczących Opdivo® (niwolumabu) w analizowanym wskazaniu.

W oparciu o informacje otrzymane od Firmy Zlecającej, niwolumab jest refundowany w czerniaku w Austrii, Danii, Finlandii, Holandii, Niemczech, Szwecji i Wielkiej Brytanii.

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [81], [82] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [80].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [80]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [81], [82].

3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe wytyczne postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych terapią zastosowaną w 1. oraz 2. linii leczenia powinna być immunoterapia (niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab) [31].

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zaleceniami EMA, ipilimumab jest zalecany do stosowania w 2 linii leczenia, natomiast zgodnie z zaleceniami FDA w 1 i 2 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych [31].

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe wytyczne postępowania klinicznego [16, 31, 32, 33, 34], wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, **bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-))**, rekomendowane do stosowania są następujące opcje terapeutyczne:

1 linia leczenia:

- Leki cytostatyczne (dakarbazyne w monoterapii lub w schemacie wielolekowym);

2 linia leczenia:

- Ipilimumab
- Leki cytostatyczne: dakarbazyne; karboplatyna z paklitakselem, CVD (cisplatyna, dakarbazyne, winblastyna);
- Najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*)

Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz **mutacją w genie BRAF (BRAF(+))**, powszechnie stosowaną praktyką jest:

1 linia leczenia:

- Wemurafenib lub dabrafenib;
- Dakarbazyne (lub schematy chemioterapii oparte o dakarbazyne (np. CVD));

2 linia leczenia:

- Ipilimumab;
- Schematy chemioterapii np. karboplatyna +paklitaksel;
- Najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*).

3.3. Istniejąca praktyka kliniczna w Polsce

W dniach od 8 lipca 2015 r. do 31 lipca 2015 r. na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną.

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w 1. oraz 2. linii leczenia wśród pacjentów bez mutacji w genie BRAF (BRAF (-)) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600 [BRAF(-)]

Pierwsza linia leczenia			Druga linia leczenia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w 1. oraz 2. linii leczenia wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF (BRAF (+)) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz 2. linii leczenia w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia, u pacjentów z mutacją genu BRAF V600 [BRAF(+)]

Pierwsza linia leczenia			Druga linia leczenia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1 linia leczenia

Biorąc pod uwagę aktualnie stosowaną w Polsce praktykę, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych, w 1 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-)), terapiami refundowanymi ze środków publicznych są:

- Dakarbazyna;
- Schematy chemioterapii oparte o dakarbazynę np. CVD (cisplatyna, dakarbazyna, winblastyna);
- Karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem;
- Brak leczenia aktywnego.

Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF (BRAF(+)), powszechnie stosowaną praktyką w 1 linii leczenia, refundowaną ze środków publicznych jest:

- Wemurafenib;
- Dakarbazyna (lub schematy chemioterapii oparte o dakarbazynę (np. CVD));
- Brak leczenia aktywnego.

Podsumowując, zalecanym leczeniem 1 linii u chorych bez mutacji w genie BRAF jest dakarbazyna, natomiast wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF (BRAF(+)), powszechnie stosowaną obecnie praktyką kliniczną jest wemurafenib.

Wśród inhibitorów BRAF, oprócz wemurafenibu rekomendowany do stosowania jest również dabrafenib.

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Oba leki są refundowane w Polsce w ramach programów lekowych „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” Populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia wemurafenibem lub dabrafenibem stanowią pacjenci z zaawansowanym, nieresekcyjnym (III stopień), lub uogólnionym (IV stopień) czerniakiem skóry oraz mutacją w genie BRAF V600 [83].

Wemurafenib jest obecnie stosowany w ramach powszechnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF. Dabrafenib został po raz pierwszy uwzględniony w wykazie leków refundowanych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 [83], w związku z powyższym, nie stanowi on obecnie powszechnej praktyki klinicznej.

2 linia leczenia

W 2 linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez mutacji w genie BRAF (BRAF(-)), w opinii ekspertów klinicznych, powszechną praktykę kliniczną, refundowaną ze środków publicznych jest:

- Ipilimumab (po niepowodzeniu leczenia DTIC lub karboplatyny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem);
- Schematy chemioterapii np. karboplatyna +paklitaksel (po niepowodzeniu leczenia DTIC, schematów leczenia opartych na DTIC w pierwszej linii terapii);
- Dakarbazyna (po niepowodzeniu w pierwszej linii terapii karboplatyny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem);
- Najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*).

Powszechnie stosowaną w Polsce praktyką kliniczną w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych z mutacją w genie BRAF (BRAF(+)), refundowaną ze środków publicznych jest:

- Ipilimumab (po niepowodzeniu leczenia DTIC, schematów opartych na DTIC, wemurafenibie w pierwszej linii leczenia);
- Schematy chemioterapii np. karboplatyna +paklitaksel (po niepowodzeniu leczenia DTIC, schematów leczenia opartych na DTIC w pierwszej linii terapii);
- Chemioterapia oparta o dakarbazynę (po niepowodzenia terapii wemurafenibem)
- Najlepsze leczenie objawowe

Podsumowując, w 2 linii leczenia zaawansowanego czerniaka, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF, oprócz immunoterapii (ipilimumab), rekomendowane do stosowania i refundowane ze środków publicznych są schematy chemioterapii np. karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, chemioterapia oparta na dakarbazynie oraz najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*). W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym leczeniem jest ipilimumab (Tabela 14, Tabela 15).

3.4. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w 1 linii leczenia jest:

- Dakarbazyna (DTIC) w populacji pacjentów BRAF (-);
- Wemurafenib (WEM) w populacji pacjentów BRAF (+);
- Dabrafenib (DBF) w populacji pacjentów BRAF (+) [wariant dodatkowy];

W ramach analizy dodatkowej zostanie przeprowadzona ocena efektywności klinicznej niwolumabu z dabrafenibem. Lek ten nie stanowi aktualnie w Polsce powszechnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów

z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oraz mutacją w genie BRAF, w związku z powyższym nie będzie rozpatrywany w ramach analizy głównej niniejszego przeglądu.

Mając na uwadze polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka, właściwym komparatorem dla niwolumabu w **2 linii leczenia** jest ipilimumab (IPI).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [81, 82], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [80].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [82].

W ramach analizy ekonomicznej obejmującej dożywność horyzont czasowy porównywano odpowiednie sekwencje leczenia a nie pojedyncze leki. Wybór schematu leczenia zastosowany w 1 linii pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia w dalszych liniach. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka w Polsce.

Wyniki badania ankietowego wskazują, że po niwolumabie zastosowanym w 1 linii leczenia największy odsetek pacjentów otrzyma dakarbazynę lub inną chemioterapię opartą na dakarbazynie (68% u pacjentów z BRAF(-) oraz 60% u pacjentów z BRAF(+)).

Jako sekwencje opcjonalne przyjęto:

- w populacji chorych BRAF (-) w 1. linii leczenia – chemioterapię opartą na dakarbazynie (DTIC), po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (+) w 1. linii leczenia – wemurafenib i dabrafenib, po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (-) i BRAF (+) w 2. linii leczenia – ipilimumab, po niepowodzeniu leczenia – brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna) najczęściej brak leczenia aktywnego (BSC, *best supportive care*).

3.5. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora)

Charakterystykę interwencji stanowiących właściwy komparator dla niwolumabu przedstawiono w poniższym rozdziale. Informacje dotyczące aktualnego stanu finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu zestawiono w załączniku.

3.5.1. Dakarbazyna

Wskazanie

Leczenie czerniaka złośliwego przerzutowego. W skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi stosowana także w chemioterapii zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (z wyjątkiem mięsaka Kaposiego) u osób dorosłych.

Mechanizm działania:

Cytostatyk o działaniu alkilującym, antymetabolit. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Mechanizm działania nie jest znany, najprawdopodobniej hamuje syntezę puryn, działa alkilująco oraz wchodzi w reakcje

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

z grupami SH. Po podaniu i.v. w 5% wiąże się z białkami osocza. Eliminacja z osocza przebiega dwufazowo, $t_{1/2\alpha}$ – 19 min, $t_{1/2\beta}$ – 5 h. U chorych z niewydolnością nerek lub wątroby $t_{1/2}$ wydłuża się odpowiednio do 55 min i 7,2 h. Metabolizowany w wątrobie przez układ enzymów mikrosomalnych do aktywnych pochodnych. Głównym metabolitem dakarbazyny jest 5-aminoimidazolo-4-karboksamid (AIC). Dakarbazyna wydalana jest przez kanaliki nerkowe z moczem. 40% dawki wydalane jest w ciągu 6 h w postaci niezmienionej [85].

Dawkowanie i sposób podania

Dakarbazyna może być podawana tylko przez lekarza specjalistę, doświadczonego w terapii przeciwnowotworowej. Dakarbazynę podaje się wyłącznie dożylnie, w dawce zależnej od typu nowotworu. W czerniaku złośliwym w monoterapii dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200-250 mg/m²pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 minut. Można również podać dakarbazynę w dawce 850 mg/m² pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej. Przyjęcie ostatniego posiłku na 4-6 godzin przed podaniem leku może zmniejszyć nasilenie nudności i wymiotów, które u większości pacjentów występują w pierwszych dwóch dniach leczenia. Przed każdym cyklem leczenia należy bardzo dokładnie przeanalizować korzyści i ryzyko terapii, ze względu na możliwość ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych i hematologicznych. Objawem przedawkowania dakarbazyny jest przede wszystkim ciężkie zahamowanie czynności szpiku, ewentualnie aplazja szpiku, która może wystąpić z opóźnieniem do 2 tygodni. Czas wystąpienia najmniejszych wartości leukocytów i trombocytów przypada na 4 tydzień. Nawet przy podejrzeniu przedawkowania leku zaleca się przedłużoną w czasie kontrolę obrazu krwi. Może być również konieczne zastosowanie środków wspomagających, np. transfuzji krwi. Nie jest znana odtrutka dla dakarbazyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe [85, 86].

Czas trwania leczenia

O czasie trwania terapii lekarz decyduje indywidualnie, biorąc pod uwagę rodzaj i stopień zaawansowania choroby, zastosowane leczenie skojarzone i występujące u pacjenta reakcje niepożądane. W czerniaku złośliwym z przerzutami czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta i indywidualnej tolerancji leku.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, równoległe stosowanie ze szczepionką przeciw żółtej gorączce, fenytoiną podawaną w profilaktyce drgawek oraz żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Zahamowanie czynności szpiku kostnego uniemożliwiające prowadzenie chemioterapii. Ze względu na działanie mielosupresyjne w trakcie leczenia dakarbazyną należy kontrolować morfologię krwi obwodowej. W trakcie leczenia może wystąpić martwica wątroby, należy kontrolować rozmiar i czynność wątroby oraz liczbę białych krwinek [85].

3.5.2. Wemurafenib

Wskazanie

Monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.

Mechanizm działania

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Dawkowanie i sposób podania

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

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 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. Każdą dawkę poranną/wieczorną produktu należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, tzn. w trakcie posiłku lub bez niego. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji nowotworu lub nieakceptowalnej toksyczności.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [87].

3.5.3. Dabrafenib

Wskazanie

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/REK. Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Dabrafenib wskazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF 600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych.

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie tabletki kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada łącznej całkowitej dawce dobowej 300 mg). Lek należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Chory powinien przyjmować lek o podobnej porze każdego dnia, gdyż poprawia to stosowanie się do zaleceń lekarza. W przypadku pominięcia dawki nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin.

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch dawkach, 50 mg i 75 mg, co umożliwi skutecznego dostosowanie dawki do zapotrzebowania. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych takich jak rak kolczystokomórkowy skóry lub nowe ognisko pierwotnego czerniaka. Leczenie należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

Czas trwania leczenia

Terapię należy kontynuować do czasu, kiedy chory nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nadmiernych objawów toksycznych. Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia.

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [88].

3.5.4. Ipilimumab

Wskazanie

Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

Mechanizm działania:

Antygen-4 cytotosycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Zalecany schemat indukcji produktem leczniczym Yervoy® to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Yervoy®. Produkt leczniczy Yervoy® można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu leczniczego Yervoy® nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Yervoy® należy wykonywać badania czynności wątroby i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem leczniczym Yervoy® należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego.

Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Yervoy® i włączenia ogólnego podawania dużych dawek kortykosteroidów. W niektórych przypadkach można rozważyć podanie innego produktu immunosupresyjnego.

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

Czas trwania leczenia

Podanie 4 dawek leku (1 dawka to 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie)

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną [102].

4. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [80], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Mając na uwadze specyfikę choroby, zalecenia EMA i FDA [91, 92] w przeglądzie danych w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*), odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR- *objective response*), czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych z redukcją rozmiaru guza o $\geq 30\%$, bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Uwzględnione w wytycznych EMA i FDA punkty końcowe, które powinny być poddane analizie dotyczą oceny leków przeciwnowotworowych ogółem. Oceniana interwencja (niwolumab) jest innowacyjnym lekiem immunoonkologicznym.

Wg FDA efektywność interwencji w chorobach nowotworowych w przypadku badań randomizowanych powinna być oceniana w oparciu o parametry takie jak całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*), czas do progresji (TTP) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS) [92].

Zarówno EMA, jak i inni badacze podkreślają, że przeżycie całkowite uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. OS jest najbardziej wiarygodnym i preferowanym przez badaczy punktem końcowym [91].

Mając na uwadze specyfikę choroby, powyższe dane literaturowe w przeglądzie danych w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS – *overall survival*)
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*);
- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- *objective response*);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (*best overall response*);
- Redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$;
- Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Uwzględnione w wytycznych EMA i FDA punkty końcowe, które powinny być poddane analizie dotyczą oceny leków przeciwnowotworowych ogółem. Oceniana interwencja (niwolumab) jest innowacyjnym lekiem

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego

immunoonkologicznym. Zgodnie z informacjami uwzględnionymi w publikacji *Ribas 2009* [93], analizując wyniki przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów, z nowotworem, u których stosowana jest immunoterapia, progresja obrazowa (kliniczna) może być związana zarówno z progresją choroby, jak również zwykłym naciekiem limfocytarnym zmiany nowotworowej (*tumor flare*). Nie jest ona do odróżnienia bez badania histopatologicznego.

Ponadto, u części chorych leczonych immunologicznie może dochodzić po progresji do późniejszego uzyskania odpowiedzi na leczenie (*Wolchok 2008; Larkin 2015*) [94, 95]. W związku z tym, progresję choroby należy traktować jako ograniczenie czasu terapii a nie jako ostateczny miernik skuteczności klinicznej

W oparciu o informacje uwzględnione w publikacji *Świtaj 2013*, podobnie jednak jak w przypadku progresji choroby należy pamiętać, że leczenie immunoaktywne może prowadzić do wystąpienia nacieku limfocytarnego, a w efekcie do braku makroskopowej remisji guza przy jednoczesnym braku komórek nowotworowych w opisywanej zmianie, a zatem do „zaniżenia” odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią leczonych immunologicznie w badaniu obrazowym [96].

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [80], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione);
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej (jeśli zostaną odnalezione).

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
Interwencja	Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie
Komparatory	<p>1 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monochemioterapia opierająca się na dakarbazynie, podawanej dożylnie w dawce 850-1000 mg/m² powierzchni ciała przez 1 dzień co 3 tygodnie (populacja BRAF(-)); • Wemurafenib stosowany w dawce 960 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)); • Dabrafenib stosowany w dawce 150 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)) [wariant dodatkowy- dabrafenib nie jest aktualnie powszechną praktyką kliniczną]; <p>2 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>); • Przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>); • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- <i>objective response</i>); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>best overall response</i>); • Redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$; • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

<p>Typ badań</p>	<p>Randomizowane badania kliniczne (RCT)</p> <p>W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji.</p>
<p>Inne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane lub badania niepublikowane, dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR); • Publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; • W ramach aktualizacji wyników do analizowanych publikacji pełnotekstowych, włączano dane w postaci abstraktów konferencyjnych oraz prezentacji; • Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

7. ZAŁĄCZNIK

7.1. Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń

Tabela 17. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [31].

Kategoria rekomendacji	Definicja
1	oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, konsensus całego panelu ekspertów
2A	oparte na niższej jakości przesłankach, konsensus całego panelu ekspertów
2B	oparte na niższej jakości dowodach naukowych, niejednogłówna zgoda panelu ekspertów
3	oparte na dowodach o jakiegokolwiek wiarygodności, brak rekomendacji panelu ekspertów

Tabela 18. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla BAD [33].

Wiarygodność danych	Definicja
Ia	decyzja oparta na wynikach meta analiz i badań RCT lub meta analizach badań epidemiologicznych
Ib	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego badania RCT
IIa	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania kontrolowanego bez randomizacji
IIb	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania quasi-eksperymentalnego
III	decyzja oparta na dobrej jakości nieeksperymentalnych badaniach opisowych (badania porównawcze, opis przypadku)
IV	decyzja oparta na opiniach lub doniesieniach ekspertów lub doświadczeniach klinicznych szanowanych autorytetów
Siła zalecenia	Definicja
A	istnieją mocne dowody, przemawiające za stosowaniem postępowania
B	istnieją dowody, przemawiające za stosowaniem postępowania
C	istnieją słabe dowody, przemawiające za stosowaniem postępowania
D	istnieją dowody, przemawiające przeciwko stosowaniu postępowania
E	istnieją mocne dowody, przemawiające przeciwko stosowaniu postępowania

7.2. Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

7.2.1. Dakarbazyna

Tabela 19 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających dakarbazynę, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [83]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [103].

Tabela 19. Limit refundacji produktów leczniczych zawierających dakarbazynę

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg 10 fiol.a 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	196,73 zł	206,57 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg 10 fiol.a 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07 zł	325,57 zł	317,52 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg 10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg 1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg 10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,4 zł	317,52 zł	317,52 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg 1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,6 zł	79,38 zł	79,38 zł	bezpłatnie	0,159 zł

7.2.2. Wemurafenib

Tabela 20 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [83]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [103].

Tabela 20. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Zelboraf, tabl. powl., 240 mg	1108.0, Wemurafenib	8 964,00 zł	9 412,20 zł	9 412,20 zł	bezpłatnie	0,700 zł

7.2.3. Dabrafenib

Tabela 21 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [83]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [103].

Tabela 21. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Tafinlar, kaps., 50 mg 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	5 129,94 zł	5 386,44 zł	5 386,44 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 50 mg 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	21 985,44 zł	23 084,71 zł	23 084,71 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 75 mg 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	7 694,90 zł	8 079,65 zł	8 079,65 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 75 mg 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	32 978,16 zł	34 627,07 zł	34 627,07 zł	bezpłatnie	3,8475 zł

7.2.4. Ipilimumab

Tabela poniżej przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [83]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [103].

Tabela 22. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 10 ml	1124.0, Iplimumab	18 443,16 zł	19 365,32 zł	19 365,32 zł	bezpłatnie	387,306 zł
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 40 ml	1124.0, Iplimumab	73 773,72 zł	77 462,41 zł	77 462,41 zł	bezpłatnie	387,306 zł

8. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą, nieopublikowane).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®.
3. Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
4. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
5. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki Z, Słuszniak J. Chirurgia w leczeniu czerniaków. Nowotwory Journal of oncology.2010;60(1):1-14.
6. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html>; data dostępu 28.07.2015.
7. Koseła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. Onkol. Prak Klin 2011; 7: 246–253.
8. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R et al. Treatment algorithms in stage IV melanoma. Am J Ther. 2015;22(1):61-7.
9. Ługowska I, Szkulcka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Int J Health Policy Manag 2012;2:41-47.
10. Greaves WO, Verma S, Patel KP et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. J Mol Diagn. 2013;15:220-6.
11. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. Br J Cancer. 2008 ;99(12):2065-9.
12. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. Mol Oncol. 2008;1(4):395-405.
13. Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. Cancer J. 2012;18(2):132-6.
14. Ruka W, Krzakowski M, Placek W et al. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. P Onkol Prak Klin 2009; 5: 20–32.
15. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(4):204-9.
16. Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf (dostęp 04.08.2015).
17. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/06.
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_16_melanoma_skin.pdf (dostęp 02.03.2015)
19. Rutkowski P. Czerniak skóry. Aktualne (2012) wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO). Medycyna praktyczna Onkologia 2013;1:14.
20. Czerniak skóry (CX43) . <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43> (dostęp 2.03.2015).
21. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf> (dostęp 2.03.2015).
22. Didkowska J, Wojciechowska U, , Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf (dostęp 2.03.2015).
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf (dostęp 2.03.2015).

24. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczak J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (Komitet ds. Epidemiologii.) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, październik 2010.
 25. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2011, volume 61, Number 4, 344–348.
-
-
-
27. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html>; data dostępu 28.07.2015.
 28. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5, data dostępu 28.07.2015 r.
 29. Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP. Stan obecny z perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. Journal of Oncology 2011;61:347-379.
 30. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. Współczesna Onkologia 2010; 14:15-22.
 31. NCCN. Guidelines Version 3.2015 Updates. Melanoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (dostęp 06.08.2015).
 32. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
 33. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. Eur J Cancer. 2012;48(15):2375-90.
 34. Marsden JR, Newton-Bishop JA et al. British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63(9):1401-19.
 35. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008 ;26(4):527-34.
 36. Mukherji B. Immunology of melanoma. Clin Dermatol. 2013;31(2):156-65.
 37. Grzywnowicz M. Receptor programowanej śmierci PD-1 oraz jego ligand PD-L1 jako potencjalne cele w terapii nowotworów http://www.rsi2004.lubelskie.pl/doc/sty7/art/Grzywnowicz_Maciej_art.pdf (dostęp 10.05.2015)
 38. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54..
 39. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30.
 40. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. N Engl J Med 2013;369:134-144.
 41. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.
 42. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM et al. A-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clin. Cancer Res., 2012; 18 (7): 2039-2047.
 43. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.
 44. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz M et al. Ipilimumab – postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011;7(5):231-245.

45. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107-114.
46. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.
47. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2507-2516.
48. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 ;380(9839):358-65.
49. De Walden-Gałuszko K (red.), Majkovicz M (red.). *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994. <https://drive.google.com/file/d/0B7yVFTzyp1zU2FESIR5N1ZZdXM/edit?pli=1> (dostęp 12.03.2015).
50. Glińska J, Adamska E, Brosowska B, Lewandowska M. Problemy fizyczne chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej a wsparcie społeczne ze strony personelu pielęgniarskiego. *Nursing Topics* 2009;17(3): 190–198.
51. Olivera J. F. *Cancer Immunology*. *N Engl J Med*. 2008; June 19; 358- 25.
52. Eggermont AM et al. Immunotherapy and the concept of a clinical cure. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(14):2965-7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.019. Epub 2013 Jul 25.
53. Weber J.S. Current perspectives on immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014 Oct;41 Suppl 5:S14-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.003. Epub 2014 Sep 8.
54. Blank C.U. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Curr Opin Oncol*. 2014 Mar;26(2):204-14.
55. Blank C.U. et al. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy* October 2011, Volume 60, Issue 10, pp 1359-1371.
56. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev*. 2006 Aug 15;20(16):2149-82.
57. Addeo A, Rinaldi C.R. Treatment with Ipilimumab: A Case Report of Complete Response in a Metastatic Malignant Melanoma Patient. *Case Rep Oncol* 2013;6:285-288.
58. Coley 1893. *American Journal of Medical Sciences*.1893; 105(5): 487-510.
59. Schadendorf F. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *JCO* JCO.2014.56.2736; published online on February 9, 2015.
60. Robert Caroline et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330, January 22, 2015
61. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015
62. <http://www.aotm.gov.pl>
63. <http://www.nice.org.uk>
64. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
65. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
66. <http://www.health.gov.au/>
67. <http://www.cadth.ca>
68. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/i_5/accueil
69. <http://www.bil.aptek.pl>
70. <http://pharmac.govt.nz/>
71. <http://www.pbs.gov.au/>
72. <http://www.tlv.se>
73. <http://www.medicinpriser.dk/>
74. <http://www.medicijnkosten.nl/>

75. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
76. <http://www.msssi.gob.es/>
77. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
78. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
79. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
80. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
81. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
82. 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.
83. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
84. Charakterystyka Produktu Leczniczego _Keytruda (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_pl.pdf)
85. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=191>
86. Charakterystyka Produktu leczniczego _Dacarbazine Teva (tevamed.pl/products/Dacarbazin_TEVA.pdf)
87. Charakterystyka Produktu Leczniczego _Zelboraf
88. Charakterystyka Produktu Leczniczego _Tafinlar
89. Weber J. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8. Epub 2015 Mar 18.
90. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 10;27(17):2823-30.
91. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (dostęp 13.08.2015)
92. FDA. Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (dostęp 13.08.2015)
93. Ribas et al. Do need a different set of response assessment criteria for tmor immunotherapy?. *Clin Cancer Res* 209; 15 (23) December 1, 2009
94. Wolchok JI. Cancer Immunology & Immunotherapy, XVIth Meeting of the Cancer Research Institute 2008; Abstract S-25.
95. Larkin J. at all. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015
96. Świtaj i wsp., Zastosowanie ipilimumabu w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry— opisy przypadków. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2013, tom 9, supl E.

[Redacted text block]

98. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=427> (dostęp w dniu 13.08.2015)
99. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=637> (dostęp w dniu 13.08.2015)

[Redacted text block]

Niwolumab (Opdivo®) – analiza problemu decyzyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego



102. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy®.

103. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42).

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według danych literaturowych [5, 6].....	10
Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM [16, 17].	12
Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania [16, 17].	13
Tabela 4. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na czerniaka skóry w Polsce [20].	15
Tabela 5. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry	16
Tabela 6. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej	17
Tabela 7. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21].	17
Tabela 8. Przeżycie 5-letnie [16].....	18
Tabela 9. Oszacowanie populacji [26,100,101]	18
Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniak skóry lub błony śluzowej [16, 31, 32, 33, 34].	24
Tabela 11. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]).	28
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [2].	30
Tabela 13. Opis proponowanego programu lekowego dla niwolumabu (Opdivo®) [1]	32
Tabela 14. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600 [BRA(-)].....	37
Tabela 15. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia), u pacjentów z mutacją genu BRAF V600 [BRA(+)]	38
Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	48
Tabela 17. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [31].	50
Tabela 18. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla BAD [33].	50
Tabela 19. Limit refundacji produktów leczniczych zawierających dakarbazynę	51
Tabela 20. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib)	51
Tabela 21. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib)	52
Tabela 22. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab)	52