

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Niwolumab w skojarzeniu
z ipilimumabem w leczeniu
dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon
śluzowych w stadium
zaawansowania III (nieoperacyjny)
lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5%
–analiza problemu decyzyjnego–

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| Spis Treści | 2 |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy..... | 4 |
| Indeks skrótów..... | 5 |
| 1. Cel i metodyka | 6 |
| 2. Populacja | 7 |
| 2.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego..... | 7 |
| 2.1.1. Wnioskowane wskazanie..... | 7 |
| 2.1.2. Definicje..... | 7 |
| 2.1.3. Etiologia..... | 8 |
| 2.1.4. Patogeneza..... | 9 |
| 2.1.5. Rozpoznanie..... | 10 |
| 2.1.6. Rokowanie..... | 12 |
| 2.1.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych..... | 12 |
| 2.1.7.1. Zapadalność i rozpowszechnienie..... | 12 |
| 2.1.7.2. Chorobowość..... | 14 |
| 2.1.7.3. Śmiertelność..... | 15 |
| 2.1.8. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą..... | 15 |
| 2.1.9. Leczenie..... | 16 |
| 2.1.9.1. Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka..... | 19 |
| 2.1.10. Wytyczne postępowania terapeutycznego..... | 21 |
| 2.1.11. Istniejąca praktyka kliniczna w Polsce..... | 24 |
| 3. Interwencja oceniana | 26 |
| 3.1. Wskazanie..... | 26 |
| 3.2. Immunoonkologia..... | 26 |
| 3.3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji..... | 28 |
| 3.3.1. Dawkowanie i sposób podania..... | 29 |
| 3.3.2. Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIVO+IPI..... | 30 |
| 3.3.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania..... | 31 |
| 3.3.4. Przeciwwskazania..... | 32 |
| 3.3.5. Opis proponowanego programu lekowego..... | 32 |
| 3.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji (NIVO+IPI)..... | 36 |
| 3.5. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji..... | 36 |
| 4. Interwencje opcjonalne | 38 |
| 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych..... | 38 |
| 4.2. Uzasadnienie wyboru komparatora..... | 38 |
| 4.3. Niwolumab..... | 40 |
| 4.3.1. Dawkowanie i sposób podania..... | 40 |
| 4.4. Pembrolizumab..... | 40 |
| 4.4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji..... | 41 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.4.2. | <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i> | 41 |
| 4.4.3. | <i>Dawkowanie i sposób podania</i> | 42 |
| 4.4.4. | <i>Przeciwwskazania</i> | 42 |
| 4.5. | Dabrafenib | 42 |
| 4.5.1. | <i>Produkt leczniczy, informacje o rejestracji</i> | 42 |
| 4.5.2. | <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i> | 43 |
| 4.5.3. | <i>Dawkowanie i sposób podania</i> | 43 |
| 4.5.4. | <i>Przeciwwskazania</i> | 44 |
| 4.6. | Wemurafenib | 44 |
| 4.6.1. | <i>Produkt leczniczy, informacje o rejestracji</i> | 44 |
| 4.7. | Kobimetynib | 45 |
| 4.8. | Trametynib | 47 |
| 5. | Wyniki zdrowotne | 50 |
| 6. | Typ badania | 52 |
| 7. | Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) | 53 |
| 8. | Załącznik | 55 |
| 1.1. | Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń | 55 |
| 1.2. | Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | 55 |
| 9. | Piśmiennictwo | 57 |
| 10. | Spis tabel | 62 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

| Imię i nazwisko | Udział |
|-----------------|---|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

Eksperti kliniczni

| Imię i nazwisko | Miejsce pracy/Stnowisko |
|-------------------------------|-------------------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Aktualizacja przeglądu | |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Data zakończenia analizy: styczeń 2018 roku

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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 | <i>European Public Assessment Report</i> |
| FDA | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) |
| GGN | Górna granica normy |
| 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 | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NIVO | niwolumab |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PBS | <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> |
| PHARMAC | <i>Pharmaceutical Management Agency</i> |
| PICOS | Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>) |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| 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>) |

1. CEL I METODYKA

W związku z zmianami, będącymi konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu lekowego oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku w sprawie minimalnych wymagań, zmodyfikowano pytanie kliniczne w zakresie populacji docelowej, względem populacji zdefiniowanej w pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, celem aktualizacji analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu Opdivo® (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z lekiem Yervoy® (ipilimumab) w **pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz ekspresją PD-L1 poniżej 5%**.

Ponadto, w ramach aktualizacji analizy problemu decyzyjnego zaktualizowano wytyczne postępowania terapeutycznego, praktykę kliniczną (opinia 3 ekspertów klinicznych), jak również stan finansowania terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych ze środków publicznych w Polsce.

Wnioskowane warunki refundacji: Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) stosowany w skojarzeniu z lekiem Yervoy® (ipilimumab); dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*”.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [67], 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 [68], [69]– 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.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

2. POPULACJA

2.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

ICD-10: C43 - czerniak skóry lub błon śluzowych.

2.1.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo[®] (substancja czynna: niwolumab) stosowany w skojarzeniu z produktem Yervoy[®] (substancja czynna: ipilimumab), dla którego zostaną opracowane analizy HTA miałyby być finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, u dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w III (nieoperacyjnym) lub IV stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [1].

[REDACTED]

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

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 stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem miałyby być finansowani 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 | |
|-----------------------------------|---|--|
| | <i>Michalska-Jakubus 2006 [6]</i> (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) ¹ | <i>Trepka 2009 [5]</i> (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 pozaskórnio 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].

2.1.3. 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 [13], [14].

Do najistotniejszych czynników ryzyka zachorowania na czerniaka skóry należą:

- okresowa intensywna 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],[15].

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].

2.1.4. Patogeneza

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA melanocytów, prowadzącymi do aktywacji onkogenów lub obniżenia ekspresji genów supresorowych, co skutkuje 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].

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].

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 [12]. 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].

2.1.5. 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 pomiędzy 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, 15, 16].

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM [15, 16]

| Cecha T | Grubość nacieku | (Mikro-)owrzodzenie/mitozy |
|---------|---|--|
| Tx | nie można ocenić guza pierwotnego (np. został wyłęczkowany 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 <i>in transit</i> /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 | płuca | prawidłowe |

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

| | | |
|------------|--|----------------------------|
| M1c | inne niż ww. narządu trzewne, każde umiejscowienie | prawidłowe lub podwyższone |
|------------|--|----------------------------|

*mikroprzerzut w węźle chłonnym stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartownicznego; **makroprzerzut w węźle chłonnym potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (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 [15, 16]

| 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 | | | | | | |
| IIA | T2 b | N0 | M0 | | T2B | N0 | M0 | | | |
| | T3 a | | | T3a | | | | | | |
| IIB | T3 b | N0 | M0 | | T3b | N0 | M0 | | | |
| | T4 a | | | T4a | | | | | | |
| 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 |
| | | IIIB | | | | | | T1-4b | N2a | M0 |
| | | | | | | | | T1-4a | N1b | M0 |
| | | | | | | | | T1-4a | N2b | M0 |
| | | | | | | | | T1-4a | N2c | M0 |
| | | IIIC | | | | | | T1-4b | N1b | M0 |
| | | | | | | | | T1-4b | N2b | M0 |
| T1-4b | N2c | | M0 | | | | | | | |
| 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

Stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami (uogólniony) [3, 15].

W chwili rozpoznania u około 90% pacjentów czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 10% i <5% chorych [15]. 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].

2.1.6. Rokowanie

Wg danych *National Cancer Institute (NCI)*, zlokalizowany czerniak skóry charakteryzuje się okresem 5-letniego przeżycia na poziomie 91,5%, natomiast z przerzutami regionalnymi 62,6%; przeżywalność chorych z przerzutami odległymi maleje do 17,9% [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]. 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% [15].

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].

2.1.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

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

2.1.7.1. 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 na 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].

Według KRN, w 2013 roku w Polsce odnotowano 1414 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1613 przypadki u kobiet, co daje prawie 3027 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 2013 roku wynosiła 7,6/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 8,1/100 000 dla kobiet, zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,9/100 000 dla płci męskiej i 4,8/100 000 dla płci żeńskiej [22].

Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980-2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowań jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat [15]. Badania epidemiologiczne dowodzą, że zapadalność na czerniaka wzrasta średnio o 5% rocznie, a co 10 lat liczba nowych przypadków ulega podwojeniu [6].

Wg KRN, w 2014 roku w Polsce odnotowano 1497 nowych przypadków czerniaka skóry wśród mężczyzn i 1612 przypadki u kobiet, co daje 3109 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 2014 roku wynosiła 8,0/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 8,1/100 000 dla kobiet, natomiast standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 5,1/100 000 dla płci męskiej i 4,8/100 000 dla płci żeńskiej [93].

Wg prognoz opublikowanych przez KRN będziemy obserwować wzrost zachorowalności na czerniaka skóry u obu płci jednakże zachorowalność wśród młodych kobiet (25-44 lat) będzie wyższa aniżeli wśród młodych mężczyzn. Prognozy KRN-u domniemają że zachorowalność w całej populacji może nawet ulec podwojeniu do roku 2025, przy czym największego wzrostu tego wskaźnika można oczekiwać u osób po 65 roku życia. Natomiast w odniesieniu do prognozowanej liczby zgonów do końca 2025 roku należy spodziewać się wzrostu u około 50%, zaznaczając że większość z nich będzie miała miejsce wśród mężczyzn po 65 roku życia [23,94].

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].

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

Tabela 4. 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] | Rutkowski 2016 [15] |
| | 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 |
| I | 31% | 54% | 16,7% | 30% | 90% |
| II | | | 20,7% | 40% | |
| III | 11% | 22% | 20,7% | 25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych) | 10% |
| IV | 21% | 14% | 34,7% | 5% (nieoperacyjny: 5% wszystkich chorych) | < 5% |
| Brak możliwości klasyfikacji | 37% | 10% | 7,2% | nie podano informacji | nie podano informacji |

Czerniak błony śluzowej

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

Tabela 5. 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 |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------|
| Okolice 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, krtani 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 [26];

² odsetki na podstawie publikacji Rogers 1998 [26] (dane literaturowe zagraniczne);

³ lokalizacje przedstawione w publikacji Michalska-Jakubas 2006 [6];

⁴ na podstawie publikacji Michalska-Jakubas 2006 [6] (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 [6], przy czym brak jest szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania nowo zdiagnozowanych chorych w Polsce. W powyższej tabeli przedstawiono 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 [26].

2.1.7.2. 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 6. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21]

| Populacja | 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.

2.1.7.3. Śmiertelność

W oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2014 roku liczba zgonów z powodu czerniaka skóry wynosiła 1307 osób, z czego dokonując podziału pod względem płci liczba zgonów dotyczyła 672 mężczyzn i 635 kobiet [93].

Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2,3/100 000 u mężczyzn i 1,5/100 000 u kobiet, co przekłada się w ostatnich latach na około 700 zgonów u mężczyzn i 630 zgonów z powodu czerniaka wśród kobiet [15]. W oparciu o dane pochodzące z 2014 roku, dotyczące częstości zgonów w stosunku do innych nowotworów - u mężczyzn czerniak znajdował się na 16 natomiast u kobiet na 17 miejscu [93].

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

Tabela 7. Przeżycie 5-letnie [15]

| 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].

2.1.8. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą związane jest z leczeniem oraz opieką na pacjentami z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV.

W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo należy uwzględnić koszty bezpośrednie tj. koszty diagnostyki, koszty leków czy hospitalizacji, jak również koszty pośrednie ponoszone z tytułu niezdolności pacjentów do pracy, koszty zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji.

Choroba nowotworowa, oprócz wymiaru *stricte* medycznego oraz psychologicznego stanowi duże przedsięwzięcie organizacyjne, angażujące siły i środki finansowe chorego oraz jego rodziny [83].

Istotną kwestią dotyczącą pacjentów z zaawansowanym nowotworem jest jakość życia. 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 [39].

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 [40].

Do najczęstszych zaburzeń należą depresja i stany lękowe, które są skutkiem braku akceptacji swojego wyglądu i obaw związanych ze stanem zdrowia. [39].

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].

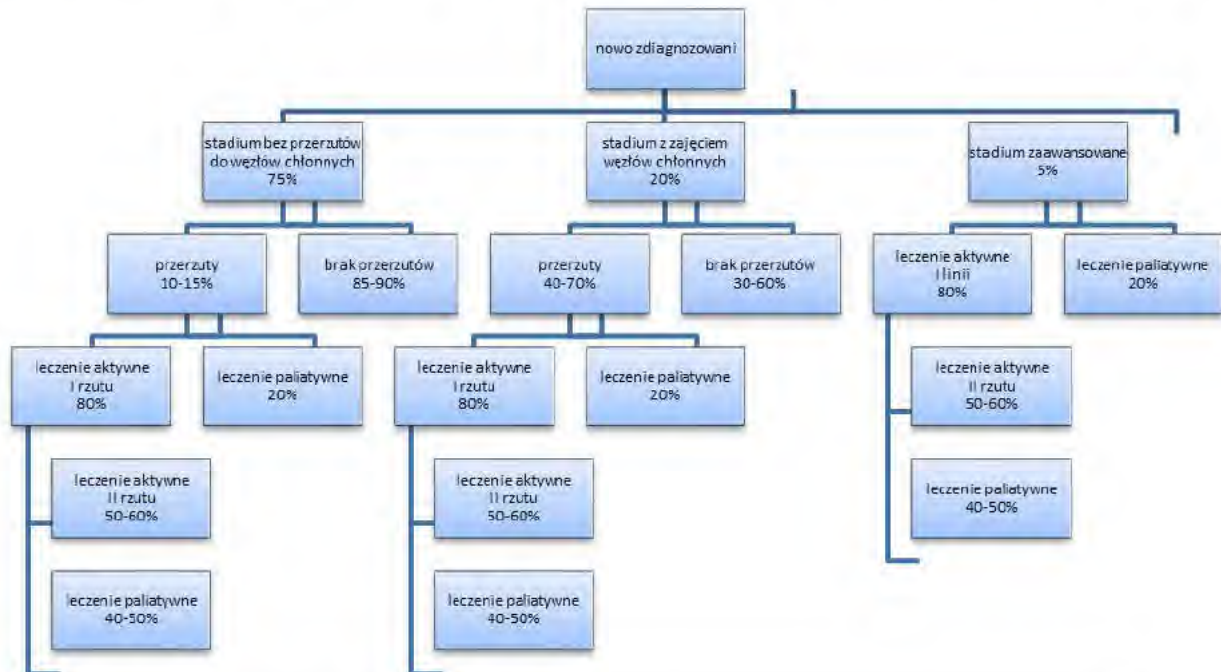
Tabela 8. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]).

| 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 |

2.1.9. Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii. 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, 15].

Schemat 1. Populacja chorych na czerniaka z zaznaczoną ścieżką przebiegu choroby w polskiej praktyce klinicznej [72].



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 [15, 9, 27].

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. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth) oraz dakarbazyny i paklitakselu [3, 9].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

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.

FDA rekomenduje leczenie celowanym inhibitorem BRAF/MEK u pacjentów z czerniakiem oraz mutacją w genie BRAF zarówno monoterapię: wemurafenib (Zelboraf®), dabrafenib (Tafinlar®) oraz trametynib (Mekinist®), jak również terapię skojarzoną: dabrafenib+trametynib (Tafinlar®+Mekinist®) oraz terapię wemurafenibem+kobimetynibem (Zelboraf®+Cotellic®) [95]. Zgodnie z zaleceniami z 2016 roku w przypadku

pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF zaleca się stosowanie monoterapii z grupy inhibitorów BRAF (wemurafenib, dabrafenib) lub z grupy inhibitorów MEK (trametynil) jak również terapii skojarzonych BRAF+MEK (dabrafenib+trametynil lub kobimetynil+wemurafenib) [15]. Z kolei według najnowszych zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)* w I linii znajdują się terapie skojarzone, czyli wymienione wcześniej skojarzenia dabrafenib z trametinibem oraz kobimetynil z wemurafenibem [28].

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. Jednocześnie badania wykazują że około 20% pacjentów z mutacją BRAF w czerniaku nie odpowiada na leczenie inhibitorami BRAF [96]. Tacy pacjenci byli określani jako posiadający wewnętrzną oporność na hamowanie BRAF. W przypadku złośliwych czerniaków występuje duża niejednorodność i guzy nabywają nowe mutacje, gdy przechodzą od pierwotnych zmian aż do przerzutów. W rezultacie, podczas gdy niektóre komórki czerniaka mogą mieć mutację BRAF, inne u tego samego pacjenta mogą posiadać odmienne mutacje, nie będąc tym samym podatnymi na inhibicję BRAF [97].

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. Niestety, wemurafenib charakteryzuje się silną toksycznością skórą, jak i również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak płaskonabłonkowy skóry) [8, 38]. 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. Wnioski z badań klinicznych, w których stosowano terapię skojarzoną inhibitorami BRAF łącznie z inhibitorami MEK wskazują na lepsze wyniki leczenia niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności [15]. Z kolei w badaniach klinicznych również III fazy z 2015 roku u pacjentów z nieleczonym wcześniej czerniakiem przerzutowym i mutacją BRAF porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapią łączoną dabrafenib plus trametinib w porównaniu do monoterapii dabrafenibem. Ogólny wskaźnik przeżycia po 12 miesiącach wynosił 72% w grupie leczonej terapią skojarzoną, natomiast 65% w przypadku monoterapii wemurafenibem. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi analogicznie omawiając badane grupy wynosił 64 oraz 51% w grupie wemurafenibu ($p=0,001$). Natomiast wskaźnik ciężkich niekorzystnych zdarzeń i przerwania udziału w badaniu okazał się być podobny w obu grupach. W odniesieniu do wystąpienie w przyszłości raka płaskonabłonkowego oraz rogowiaka kolczystokomórkowego wystąpił on u 1% pacjentów leczonych dabrafenibem w połączeniu z trametinibem oraz u 18% poddanych monoterapii wemurafenibem [98]. W badaniach randomizowanych z 2014 roku – analogicznych pod względem badanej grupy czyli nieoperacyjność zmiany oraz obecność mutacji BRAF porównywano terapię łączoną wemurafenibem i kobimetynilbem w stosunku monoterapii wemurafenibem. Terapia łączona okazała się być skuteczniejsza w stosunku do monoterapii wemurafenibem i wiązała się ze znaczną poprawą w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz poprawą w okresie przeżycia bez progresji choroby, jednakże powodując przy tym wzrost toksyczności terapii [99].

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.

Radioterapia

Powszechnie uważa się, iż czerniak jest nowotworem opornym na napromienianie. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból) [15].

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, 15, 7, 19, 27].

2.1.9.1. Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka

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 [31].

Anty –PD-1/PD-L1

Mechanizm działania nivolumabu 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, 32].

PD-L1 ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek nowotworowych i komórek prezentujących antygen w różnych nowotworach złośliwych, takich jak: rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, czerniak i raki mózgu, tarczycy, grasicy, przełyku, płuca, sutka, przewodu żołądkowo-jelitowego, jelita grubego, wątroby, trzustki, nerek, kory nadnerczy, pęcherza moczowego, nabłonka dróg moczowych jajników i skóry. W mikrośrodkowisku guza komórki nowotworowe ekspresjonujące PD-L1 i inne komórki promowane przez nowotwór są powodowane przez dwa mechanizmy: mechanizm konstytutywny i mechanizm indukowany, z których oba zależą od dwóch miejsc wiązania IRF-1. Na przykład w zmutowany BRAFV600 w czerniaku, ekspresja PD-L1 jest wynikiem adaptacyjnej reakcji komórek nowotworowych na atak immunologiczny wywołany przez cytokiny lub też jest wynikiem ekspresji konstytutywnej, która to z kolei jest wynikiem procesów onkogennych. PD-L1 rzadko ulega ekspresji w prawidłowych tkankach jednak ulega ekspresji indukowanej w miejscu nowotworu, co sprawia, że szlak PD-L1 wyjątkowo różni się od innych szlaków molekularnych, co z kolei wskazuje że selektywna ekspresja PD-L1 może mieć pewien związek z klinicznymi wynikami pacjentów z rakiem i może być selektywnym celem w terapii przeciwnowotworowej [87,88].

Wykrywanie PD-L1 nie zostało jeszcze ujednoczone, a każda firma w niniejszej dziedzinie opracowała własne przeciwciała i metodę immunohistochemiczną. Dodatkową trudnością w jego wykrywaniu jest fakt, że ekspresja PD-L1 może różnić się w obrębie guza i może być wywołana przez poprzednią terapię [88] W związku z tym pacjenci z niską ekspresją guza PD-L1 nie reagują tak dobrze na terapię jak osoby z wysoką ekspresją tego czynnika i nie tylko dotyczy to czerniaka ale również innych typów nowotworów [90]. Starając się uogólnić tą kwestię, odsetek odpowiedzi w przypadku pojedynczej terapii anty-PD-1 wynosi około 15%, gdy komórki czerniaka są ujemne w stosunku do PD-L1, a 48% gdy są z kolei dodatnie pod względem czynnika PD-L1 [89].

W przeglądzie Espinosa pochodzącym z 2017r., opublikowanym przez Spanish Melanoma Group (GEM) przedstawiono informację, że ekspresja PD-L1 ma znaczenie w terapii czerniaka jednakże biorąc pod uwagę *status quo* w zakresie metod diagnostycznych nie możemy tego w wiarygodny sposób ustalić [92]. Jednocześnie biorąc pod uwagę słabą odpowiedź na leczenie czerniaka monoterapią u osób z niską ekspresją PD-L1 (<5%), celem terapii skojarzonych jest zwiększenie częstości uzyskania pozytywnej odpowiedzi na skojarzoną farmakoterapię, co znajdowało potwierdzenie w badaniach klinicznych III fazy [91].

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% [33]. Z kolei badanie obserwacyjne *Topalian et al.* wykazało, że mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych niwolumabem wynosi 16,8 miesiący, 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 [34]. W 2014 ukazały się wyniki randomizowanego badania klinicznego do którego włączano pacjentów wcześniej nieleczonych, w nieresekcyjnym III i IV stopniu zaawansowania. Po jednym roku leczenia, przeżycie całkowite wynosiło 72,9% w grupie niwolumabu, w porównaniu do 42,1% w grupie dakarbazyny. Mediana przeżycia wolnego od progresji była o 3 miesiące dłuższa niż w przypadku DTIC. Zaobserwowano także 3-krotnie lepszą obiektywną odpowiedź na leczenie. Efekty uboczne były częściej raportowane w grupie dakarbazyny [73]. 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, 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 [35].

Anty-CTLA-4

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. 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 [36]. 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%) [37]. 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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z pojawieniem się działań niepożądanych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych.

Anty –PD-1/PD-L1 + Anty-CTLA-4

Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry związana jest ze stosowaniem blokady punktów kontrolnych układu PD-1/PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4. W świetle aktualnych wyników badań klinicznych terapia skojarzona (anty –PD-1/PD-L1 + Anty-CTLA-4) okazuje się najskuteczniejszą opcją terapeutyczną wśród pacjentów z czerniakiem skóry [15].

2.1.10. 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 4 dokumenty dotyczące zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na czerniaki skóry opublikowanych w latach 2015-2016:

1. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry* – 2016 [15]
2. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* –2018 [28]
3. *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2015 [29]
4. *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* – 2016 [30].

Rekomendacje wyżej wymienionych organizacji szczegółowo w poniższej tabeli.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 9. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej [15, 28, 29, 30]

| Instytucja | Wytyczne |
|---------------------|--|
| Zalecenia 2016 [15] | <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych, izolowanych przerzutów do narządów mięsistych należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub napromieniowanie ośrodkowego układu oddechowego 2. Leki cytotoksyczne: dakarbazyna: <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; <i>Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii</i> 3. Schematy wielolekowe (dakarbazyna+cisplatyna/winblastyna/karmustyna/tamoksifen) <ul style="list-style-type: none"> ➢ skuteczność niepotwierdzona w badaniach klinicznych 4. Biochemioterapia (chemioterapia łącznie z interleukina -2 i α-2b) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Nie poprawia przeżyć chorych w porównaniu w stosunku do chemioterapii <i>Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem α-2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym zdarzenia niepożądane są wyraźnie bardziej nasilone.</i> 5. Immunoterapia: Ipilimumab: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Podstawowa opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia; ➢ Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z autoimmunizacją <i>W oparciu o niniejsze wytyczne ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (przynosi gorsze efekty niż przeciwciała anty-PD-1). Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w monoterapii.</i> Niwolumab, pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Zaleca się stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CTLA-4; ➢ Wysoka skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach klinicznych 6. Terapia skojarzona anty-CTLA-4 i anty PD-1: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Wyższa skuteczność w porównaniu z monoterapią 7. Leczenie celowane: Inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) <ul style="list-style-type: none"> ➢ U chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją genu BRAF; ➢ Wykazano skuteczność kliniczną obu leków; Inhibitor MEK (trametynib) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach; Terapia skojarzona (BRAF+MEK) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Lepsze efekty terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią, bez zwiększania toksyczności (dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib |

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

| Instytucja | Wytuczne |
|----------------------------|--|
| | z kobimetynibem); ➤ Skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach |
| NCCN 2018 [28] | 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 czerniaka: [1 linia leczenia]: • Niwolumab (kategoria 1)*; • Pembrolizumab (kategoria 1)*; • Niwolumab/ipilimumab (wyższa skuteczność w porównaniu z monoterapią anti-CTLA-4 i anti PD-1); • Terapia celowana u pacjentów z mutacją w genie BRAF (dabrafenib + trametinib (kategoria 1)*; wemurfanib + cobimetinib (kategoria 1)*;-(kategoria 1)*; (kategoria 1)* (m.in. page39) |
| ESMO 2015 [29] | 1. W przypadku zmian wtórnych w narządach mięszszowych należy rozważyć leczenie chirurgiczne; 2. Jako leczenie I i II linii wśród pacjentów z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF: leki anti-PD 1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii; 3. W I linii leczenia anti-PD1 w skojarzeniu z CTLA-4; 4. Jako leczenie I i II linii, u pacjentów BRAF-negatywnych i BRAF - pozytywnych – ipilimumab; 5. Inhibitory BRAF lub BRAF +MEK w pierwszej linii leczenia pacjentów z mutacją w genie BRAF; 6. dakarbazyna, temozolomid, taksany, fotemustyna, pochodne platyny, cytokin (IFN, IL-2), zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu; 7. W czerniaku o agresywnym przebiegu może być zastosowana: • terapia skojarzona paklitakselu i karboplatyny lub cisplatyny, windezyny i dakarbazyny (II linia leczenia); • Radioterapia paliatywnie w przerzutach do tkanek miękkich, w tym do centralnego układu nerwowego |
| EDF, EADO, EORTC 2016 [30] | 1. W przypadku zmian wtórnych w narządach mięszszowych terapią z wyboru jest wycięcie chirurgiczne; 2. Chemioterapia zalecana wyłącznie w sytuacji braku dostępu do terapii celowanej lub immunoterapii; 3. W świetle wyników obecnych badań klinicznych, ipilimumab jako terapia w I linii nie powinien być stosowany; 4. Zaleca się stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z lekami z grupy anti-PD-1: leczenie skojarzone NIVO+IPI skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią NIVO lub IPI 5. Zaleca się stosowanie leków z grupy anti-PD-1 w pierwszej linii leczenia wśród pacjentów z mutacją oraz bez mutacji w genie BRAF: blokery PD-1 poprawiają przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, ponadto badania sugerują, że ekspresja PD-L1 może być czynnikiem predykcyjnym 6. Pacjenci z przerzutowym czerniakiem powinni zostać przebadani na obecność mutacji BRAF, w razie potwierdzenia tej mutacji powinni być leczeni inhibitorami BRAF (wemurafenib, dabrafenib) lub BRAF+MEK; 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. Inhibitory c-Kit mają zastosowanie w niewielkiej liczbie przypadków czerniaków z mutacją KIT 10. Radioterapia może mieć zastosowanie w terapii przerzutów do tkanek miękkich i kości |

* w nawiasach podano siłę rekomendacji (definicja w załączniku)

Mając na uwadze najbardziej aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF rekomendowana do stosowania jest monoterapia lekami z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub terapia skojarzona lekami z grupy anty-PD-1 i anty CTLA-4. W populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF, zaleca się stosowanie inhibitorów BRAF w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami MEK, zwłaszcza jeśli konieczna jest wczesna odpowiedź na leczenie [15, 28, 29, 30].

W świetle aktualnych badań klinicznych terapia skojarzona zawierająca lek z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych. Zwrócono uwagę na konieczność prowadzenia w tym kierunku dalszych badań [15, 30].

W oparciu o analizowane wytyczne ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (przynosi gorsze efekty niż przeciwciała anty-PD-1). Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w monoterapii [15].

2.1.11. Istniejąca praktyka kliniczna w Polsce

Na potrzeby aktualizacji niniejszej analizy przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród 3 polskich ekspertów klinicznych (styczeń 2018 roku) (aktualizacja badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 polskich ekspertów klinicznych) [78, 79].

W oparciu o opinię 3 ekspertów klinicznych, średni odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% wynosi 66,67% względem populacji ogółem.

Tabela 10. Wyniki badania ankietowego: odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [79]

| Ekspert | Odpowiedź (odsetek pacjentów) |
|------------|-------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zagregowane wyniki badania ankietowego w zakresie aktualnej praktyki klinicznej (odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia, I linia leczenia) [79]

| Schemat leczenia | Odsetek pacjentów leczonych danym schematem* | |
|------------------|--|------------|
| | BRAF(+) | BRAF(-) |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Analizując wyniki ankiet, przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych należy wnioskować, iż właściwym komparatorem dla terapii skojarzonej NIVO+IPI, stosowanym w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF [populacji BRAF (+) i BRAF (-)] jest niwolumab oraz pembrolizumab.

Leki z grupy anty-PD-1, stanowiące właściwy komparator dla terapii skojarzonej NIVO+IPI w oparciu o międzynarodowe wytyczne kliniczne [15, 28, 29, 30], są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” od niedawna tj. od 1 lipca 2016 roku [75]. W związku z powyższym, dostęp pacjentów do immunoterapii, finansowanej ze środków publicznych, skutkował będzie w najbliższym czasie zmianami w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce.

Dodatkowo, wnioski pochodzące z aktualnych wytycznych klinicznych, wskazują na fakt, iż terapia skojarzona zawierająca lek z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych [15, 30].

W przypadku subpopulacji pacjentów z mutacją w genie BRAF, jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji należy rozważyć dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem.

Szczegółowe dane dotyczące oszacowań populacji docelowej przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [85].

3. INTERWENCJA OCENIANA

Ocenianą interwencję stanowi niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI).

3.1. Wskazanie

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [2].

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza [2].

Ipilimumab zarejestrowany jest w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów [74]. Należy zaznaczyć, iż zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Yervoy® nie wskazuje na konieczność stosowania ipilimumabu wyłącznie w monoterapii.

3.2. Immunoonkologia

Immunoonkologia (leki z grupy anti-PD-1 i CTLA-4) stanowi 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 [41, 42, 43, 44]. 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*) [45].

Podstawową zaletą immunoonkologii 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 [46]. Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń [47]. 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 [48]. 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.

CTLA-4 (ipilimumab)

Przełomowe znaczenie miało dopiero opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (*immune checkpoints*) [17]. Pierwszy takim lekiem był

ipilimumab. Antygen-4 cytotoksycznych 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. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. 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 [74]. 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 [17]. W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie [47].

Anty-PD-1 (niwolumab)

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.

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 przyłączenia 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].

Komórki nowotworowe często nabywają cech pozwalających im na modulację odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, iż szlak sygnałowy PD-1/PD-L jest jednym z takich mechanizmów wykorzystywanych przez komórki nowotworowe, które poprzez wysoką ekspresję ligandu lub/i pobudzenie ekspresji receptora PD-1 na limfocytach mogą hamować odpowiedź przeciwnowotworową. Znaczenie ma tutaj powszechność ekspresji ligandu PD-L1 oraz duża możliwość indukcji, co jest cechą wyróżniającą receptor PD-1 na tle innych cząsteczek z rodziny CD28, w tym także immunosupresyjnej cząsteczki CTLA-4. Dotychczasowe badania przedkliniczne wskazują, że regulacja receptora PD-1 oraz jego ligandów niesie ze sobą szereg korzyści we wspomaganiu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [82]. Autorzy publikacji *Taube 2012*, zwracają uwagę na fakt, iż istotny klinicznie poziom ekspresji PD-L1 w przypadku pacjentów z czerniakiem nie został jeszcze jasno określony [81]. Przyjmuje się iż, pacjenci u których poziom ekspresji PD-L1 wynosi $\geq 5\%$, są pacjenci PD-L1 pozytywni.

Zastosowanie terapii skojarzonej opartej na wykorzystaniu przeciwciał ukierunkowanych na immunologiczne punktu kontroli (anty-CTLA-4 i anty-PD-1) ma na celu zniesienie anergii efektorowych limfocytów T wywołanej przez komórki nowotworowe. Wspomniana anergia występuje w skutek różnych immunologicznych punktów kontroli (*immune checkpoints*), znajdujących się w komórkach organizmu. Terapie tego rodzaju przynoszą często długotrwałą kontrolę choroby i rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej w przypadku terapii czerniaka [86].

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową charakterystykę interwencji (NIVO oraz IPI), w zakresie działania na immunologiczne punkty kontroli przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Porównanie immunologicznych punktów kontroli: PD-1 vs CTLA-4 [86]

| Lek | PD-1 | CTLA-4 |
|------------------------------|--|--|
| Obecność na komórkach | - Aktywowane limfocyty B i T - Aktywowane komórki NK (<i>natural killers</i>) - Limfocyty infiltrujące guz (TILs) w różnych typach nowotworów | - Aktywowane w początkowej fazie odpowiedzi na antygen limfocyty T efektorowe i regulatorowe |
| Funkcja | - Receptor hamujący - Ogranicza aktywność limfocytów T w tkankach obwodowych po zaistnieniu reakcji zapalnej - Ogranicza autoreaktywność limfocytów i komórek NK | - Receptor hamujący - Reguluje (zmniejsza) aktywację limfocytów T |
| Ligandy | - PD-L1 (B7-H1/CD274) - PD-L2 (B7-CD/CD273) | - CD80 (B7.1) - CD86 (B7.2) |
| Mechanizm działania | Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i spadek ekspresji białka Bcl-xL, co skutkuje zahamowaniem aktywności kinazy PI3K/AKT | Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i PP2A oraz blokadę ekspresji różnych białek w błonie komórkowej i przepływu jonów Ca ²⁺ , co skutkuje zahamowaniem przekazywania sygnału przez TCR (blokada formowania białek ZAP70) |

W związku z powyższym zastosowanie terapii skojarzonej opartej na 2 immuno-onkologicznych produktach leczniczych (NIVO+IPI), różniących się mechanizmem działania stanowi najskuteczniejszą opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych [15, 30].

3.3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Niwolumab (Opdivo®) dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zarejestrowany jest w terapii skojarzonej z ipilimumabem w leczeniu 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].

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) [2, 74]

| Informacje | Opdivo® | Yervoy® |
|---|---|---|
| Grupa farmakoterapeutyczna | leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. | |
| Kod ATC | L01XC17 | L01XC11 |
| Nazwa handlowa | Opdivo® | Yervoy® |
| Postać farmaceutyczna | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 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>substancja czynna</u> : każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu (jedna fiołka 10 ml zawiera 50 mg niwolumabu, jedna fiołka 40 ml zawiera 200 mg ipilimumabu). |
| 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 | przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub białawożółty płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 7,0 i osmolalność 260-300 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" (aluminium), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . <u>10 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i szarym odrywanym zamknięciem typu "flip-off" (aluminium), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . | <u>10 ml koncentratu</u> znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium) opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . <u>40 ml koncentratu</u> znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę</u> . |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/15/1014/001-002 | EU/1/11/698/001-002 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 19 czerwca 2015 | 13 lipca 2011 |

3.3.1. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu wraz z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie w drugim etapie leczenia zastosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanego dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu, co 2 tygodnie.

W czasie podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, a ipilimumab należy podawać po nim tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.

Leczenie OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Leczenie powinni rozpocząć i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [2].

3.3.2. Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIVO+IPI

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

W związku z powyższym opracowano szczegółowy algorytm właściwego postępowania terapeutycznego w przypadku pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W oparciu o informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianych interwencji NIVO+IPI [2], po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków.

Szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia produktem Opdivo® lub Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® lub Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [2]

| Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego | Leczenie | Stopień nasilenia | Modyfikacja leczenia |
|--|-------------------|---|---|
| Zapalenie płuc | NIVO lub NIVO+IPI | Zapalenie płuc w stopniu II | Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów. |
| | | Zapalenie płuc w stopniu III-IV | Trwale odstawić leczenie |
| Zapalenie jelita grubego | NIVO lub NIVO+IPI | Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu II | Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne. |
| | NIVO+IPI | Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu III lub IV | Trwale odstawić leczenie. |
| Zapalenie wątroby | NIVO lub NIVO+IPI | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu II. | Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne. |
| | NIVO lub NIVO+IPI | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu III lub IV | Trwale odstawić leczenie. |
| Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek | NIVO lub NIVO+IPI | Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu II lub III | Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów. |
| | | Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu IV | Trwale odstawić leczenie |
| Endokrynopatie | NIVO lub NIVO+IPI | Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki w stopniu II lub III. | Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). |
| | | Niewydolność kory nadnerczy w stopniu II, Cukrzyca w stopniu III | Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu kiedy nie występują objawy. |
| | | Niedoczynność tarczycy w stopniu IV, nadczynność tarczycy w stopniu IV. | Trwale odstawić leczenie |

| Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego | Leczenie | Stopień nasilenia | Modyfikacja leczenia |
|--|-------------------|---|-----------------------------------|
| | | Niedoczynność przysadki w stopniu IV, niewydolność kory nadnerczy w stopniu III lub IV Cukrzyca stopnia IV. | |
| Wysypka | NIVO lub NIVO+IPI | Stopień III (wysypka pojawiająca się po raz pierwszy) | Wstrzymać podawanie dawki (dawek) |
| | | Stopień IV | Trwale odstawić leczenie |
| Inne zdarzenia niepożądane | NIVO lub NIVO+IPI | Pojawiająca się po raz pierwszy w stopniu III Stopień IV lub nawracające w stopniu III, w stopniu II lub III, które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku. | Trwale odstawić leczenie |

Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniono zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)*.

3.3.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ipilimumabu [74]. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn.

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.



3.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji (NIVO+IPI)

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

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: *Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT)* [49], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [50], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [51], *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [52], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [53], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [54] i *Haute Autorité de Santé (HAS)* [55].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.12.2017 roku.

W oparciu o informacje umieszczone na stronach NICE, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest rekomendowany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów [50].

Na stronie *The Scottish Medicines Consortium* zidentyfikowano rekomendację refundacyjną z dnia 7 listopada 2016 roku, dotyczącą niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry [52].

Najnowsze rekomendacje zamieszczone na stronie CADTH z dnia 30 listopada 2017 roku również rekomendują stosowanie terapii niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka jako skuteczną metodę farmakologiczną [54].

Pozostałe wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z Yervoy® we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy.

3.5. 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, ipilimumab) jak i nazwę handlową preparatów (Opdivo® i Yervoy®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-21.12.2017 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [56], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [50], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [57], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [58], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [59], *Danish Medicines Agency* (Dania) [60], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [61], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [64], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [65], *Centre Belge d'Information Pharma-*

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

cothérapeutique (Belgia) [66], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmacia* [62], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [63].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych decyzji refundacyjnych dotyczących produktu Opdivo[®] (niwolumabu) stosowanego w skojarzeniu z Yervoy[®] (ipilimumab) w analizowanym wskazaniu.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. 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 [68], [69] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [67].

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.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [67]. 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 [68], [69].

4.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów [2].

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza [2].

Zgodnie z proponowanymi zmianami w zakresie wnioskowanego programu lekowego tj. „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*” populację docelową stanowią **pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz ekspresją PD-L1 poniżej 5%**.

Mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie AOTMiT znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 roku, dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełnić analizy HTA, aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, aktualną praktykę kliniczną (opinia 3 ekspertów klinicznych), jak również stan finansowania terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych ze środków publicznych w Polsce jako potencjalne komparatory dla NIVO+IPI w ramach aktualizacji raportu rozważono:

- Niwolumab;
- Pembrolizumab;
- Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem;
- Wemurafenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynimeb.

Należy podkreślić, iż populację docelową, w której miałyby być stosowana terapia skojarzona (NIVO+IPI), finansowaną ze środków publicznych stanowią pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon

śluzowych, niezależnie od obecności lub braku mutacji w genie BRAF [populacja BRAF (+) i BRAF (-)], z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Niemniej jednak biorąc pod uwagę wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, jako potencjalne komparatory dla terapii NIVO+IPI rozważono dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynibem, pomimo iż niniejsze opcje terapeutyczne są stosowane wyłącznie w subpopulacji pacjentów z mutacją w genie BRAF.

Najnowsze wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują, że w świetle aktualnych badań klinicznych terapia skojarzona zawierająca lek z grupy anty-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab) oraz anty-CTLA-4 (ipilimumab) jest **najskuteczniejszą opcją terapeutyczną** u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych [15, 30].

Leki z grupy anty-PD-1, stanowiące właściwy komparator dla terapii skojarzonej (NIVO+IPI) [15, 28, 29, 30], są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” od 1 lipca 2016 roku [75]. W związku z powyższym, dostęp pacjentów do immunoterapii, finansowanej ze środków publicznych, skutkował będzie w najbliższym czasie zmianami w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce.

Terapia skojarzona inhibitorami BRAF+MEK (dabrafenib+trametynib oraz wemurafenib +kobimetynib) jest refundowana ze środków publicznych w ramach programów lekowych od dnia 01.03. 2017 roku [76, 77].

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 polskich ekspertów klinicznych (styczeń 2018 roku) (aktualizacja badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 polskich ekspertów klinicznych) [78, 79], jednoznacznie wskazują, iż właściwym komparatorem dla terapii skojarzonej w populacji pacjentów bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF jest nivolumab lub pembrolizumab stosowany w monoterapii. W ramach subpopulacji pacjentów z BRAF (+) terapię alternatywną dla NIVO+IPI mogą stanowić inhibitory BRAF+MEK.

Niemniej jednak, rozważając wybór komparatora dla terapii skojarzonej wzięto pod uwagę dostępność dowodów naukowych w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach wtórnych, które wskazują, iż terapia skojarzona NIVO+IPI może być porównana w sposób bezpośredni jedynie z nivolumabem w oparciu o randomizowane badanie kliniczne 3 fazy.

W poniższej tabeli zestawiono argumenty przemawiające za wyborem nivolumabu jako komparatora dla terapii skojarzonej (NIVO+IPI) w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 16. Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej

| Lek | Wytyczne | Refundacja | Dostępność dowodów dla porównania z ocenianą interwencją |
|-------------------------|------------|------------|--|
| Nivolumab | ✓ zalecany | ✓ tak | ✓ badanie H2H RCT |
| Pembrolizumab | ✓ zalecany | ✓ tak | x brak (konieczność porównania pośredniego) |
| Dabrafenib+trametynib | ✓ zalecany | ✓ tak | x brak (konieczność porównania pośredniego) |
| Wemurafenib+kobimetynib | ✓ zalecany | ✓ tak | x brak (konieczność porównania pośredniego) |

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Podsumowując, mając na uwadze międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, jak również dostępność dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej porównywanych interwencji, właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w 1 linii leczenia stanowi niwolumab.

4.3. Niwolumab

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

4.3.1. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi 3 mg/kg masy ciała 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.

Szczegółowe informacje o produkcie leczniczym Opdivo®, rejestracji, substancji czynnej i mechanizmie działania, zaleceniach dotyczących modyfikacji leczenia, specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności, jak również przeciwwskazaniach do stosowania leku przedstawiono w rozdziale 3 „Interwencja oceniana”.

4.4. Pembrolizumab

Ze względu na fakt, iż pembrolizumab stanowił opcję terapeutyczną rozpatrywaną jako potencjalny komparator dla interwencji ocenianej (NIVO+IPI) szczegółowe informacje dotyczące niniejszej interwencji przedstawiono poniżej.

Pembrolizumab (Keytruda®) jest zarejestrowany w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [100].

Anty-PD-1 (pembrolizumab)

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Pembrolizumab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Skuteczność pembrolizumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorom PD-1 była oceniana w badaniu, którego uczestnikami byli pacjenci z czerniakiem przerzutowym, nie poddawani wcześniejszej terapii systemowej ipilimumabem. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg, stosowanym co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, jak również do grupy leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie. Zastosowanie terapii pembrolizumabem bez względu na dawkowanie prowadzi do wystąpienia odpowiedzi na leczenie u 33-34% pacjentów, w porównaniu do 12% pacjentów w grupie stosujących ipilimumab [100].

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 [101].

4.4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Pembrolizumab (Keytruda®) dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [100].

Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [100].

| Informacje | Dane |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Keytruda® |
| Postać farmaceutyczna | proszek do sporządzania koncentratu do infuzji |
| Skład jakościowy i ilościowy | <u>substancja czynna</u> ; po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu (jedna fiołka zawiera 50 mg pembrolizumabu) |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/15/1024/001 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 17 lipiec 2015 |

4.4.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC18.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [99].

4.4.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [100].

4.4.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodząca w skład leku [100].

4.5. Dabrafenib

Ze względu na fakt, iż dabrafenib stanowił opcję terapeutyczną rozpatrywaną jako potencjalny komparator dla interwencji ocenianej (NIVO+IPI) szczegółowe informacje dotyczące niniejszej interwencji przedstawiono poniżej.

Dabrafenib (Tafinlar®) jest zarejestrowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [102].

4.5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Tafinlar® (dabrafenib) dostępny w postaci kapsułek twardych.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) [102].

Tabela 18. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) [102].

| Informacje | Dane |
|--|--|
| Nazwa handlowa | Tafinlar® |
| Postać farmaceutyczna | kapsułki twarde |
| Skład jakościowy i ilościowy | <u>substancja czynna</u> : kapsułka twarda zawiera po 50 mg dabrafenibu (jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu) lub 75 mg dabrafenibu (jedna kapsułka twarda zawiera 75 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu). |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 50 mg kapsułki twarde: EU/1/13/865/001 EU/1/13/865/002 |

| Informacje | Dane |
|---|--|
| | 75 mg kapsułki twarde: EU/1/13/865/003 EU/1/13/865/004 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 26 sierpnia 2013 |

4.5.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE23.

Mechanizm działania

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

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że Tafinlar® hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600.

Tafinlar® wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych. U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową [102].

4.5.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tafinlar®, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem leczniczym Mekinist® (trametynib), wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka produktu leczniczego Mekinist® (trametynib) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Tafinlar® (dabrafenib) wynosi 2 mg raz na dobę. Kapsułki Tafinlar® należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka [102].

4.5.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku [102].

4.6. Wemurafenib

Ze względu na fakt, iż wemurafenib stanowił opcję terapeutyczną rozpatrywaną jako potencjalny komparator dla interwencji ocenianej (NIVO+IPI) szczegółowe informacje dotyczące niniejszej interwencji przedstawiono poniżej.

Wemurafenib (Zelboraf®) jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600 [105].

4.6.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Zelboraf® (wemurafenib) jest dostępny w postaci tabletek powlekanych.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) [105].

Tabela 19. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) [105]

| Informacje | Dane |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Zelboraf® |
| Postać farmaceutyczna | tabletki powlekane |
| Skład jakościowy i ilościowy | <u>substancja czynna</u> : każda tabletkę zawiera 240 mg wemurafenibu (koprecypitat wemurafenibu i octano-bursztynianu hypromelozy). |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/12/751/001 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 17 lutego 2012 |

4.6.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE15.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Zelboraf® (wemurafenib) jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że produkt leczniczy Zelboraf® może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Efekt hamowania potwierdzono w testach fosforylacji ERK oraz komórkowej anty-prolifracji na dostępnych liniach komórkowych czerniaka wykazujących mutację BRAF V600. W testach stężenie hamujące 50 (IC50) proliferację linii komórkowych ze stwierdzoną mutacją V600 (V600E, V600R, V600D i V600K) mieściło się w

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

zakresie od 0,016 do 1,131 μM , natomiast IC50 dla linii komórkowych bez mutacji BRAF (*BRAF wild type*) wynosiło odpowiednio 12,06 i 14,32 μM [105].

4.6.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zelboraf® (wemurafenib) należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych. Zalecana dawka produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Produktu leczniczego Zelboraf® można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek. W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować schemat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie. Leczenie produktem leczniczym Zelboraf® powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [105].

4.6.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodząca w skład leku [105].

4.7. Kobimetynib

Ze względu na fakt, iż kobimetynib stanowił opcję terapeutyczną rozpatrywaną jako potencjalny komparator dla interwencji ocenianej (NIVO+IPI) szczegółowe informacje dotyczące niniejszej interwencji przedstawiono poniżej. Kobimetynib (Cotellic®) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF [103].

4.7.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Kobimetynib (Cotellic®) jest dostępny w postaci tabletek powlekanych.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kobimetynib (Cotellic®) [103].

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Kobimetynib (Cotellic®) [103].

| Informacje | Dane |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Cotellic® |
| Postać farmaceutyczna | tabletki powlekane |
| Skład jakościowy i ilościowy | <p><u>substancja czynna</u>: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg kobimetynibu w postaci hemifumaranu kobimetynibu.</p> <p><u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u>: każda tabletki powlekana zawiera 36 mg laktozy jednowodnej</p> |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | EU/1/15/1048/001 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 20 listopada 2015 |

4.7.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe.

Kod ATC: L01XE38.

Mechanizm działania

Cotellic® (kobimetynib) jest odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, podawanym doustnie inhibitorem, który hamuje szlak kinazy MAP (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK) poprzez działanie skierowane na kinazy MEK1 i MEK2 (ang. mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ang. extracellular signal-regulated kinase, ERK). Tym samym, Cotellic® hamuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak MAPK poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2. W modelach przedklinicznych wykazano, że Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w wyniku jednoczesnego działania skierowanego przeciwko zmutowanym białkom BRAFV600 i białkom MEK w komórkach czerniaka, hamuje reaktywację szlaku MAPK poprzez MEK1/2. Powoduje to silniejsze hamowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i mniejsze namnażanie komórek guza [103].

4.7.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym Cotellic® w skojarzeniu z wemurafenibem powinno być wdrażane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu na obecność mutacji BRAF V600 w komórkach czerniaka.

Zalecana dawka produktu leczniczego Cotellic® to 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę. Cotellic® jest przyjmowany w cyklach 28-dniowych. Każda dawka składa się z trzech tabletek po 20 mg (60 mg) i powinna być przyjmowana raz na dobę przez 21 kolejnych dni (Dni 1 do 21 - okres leczenia), po których następuje siedmiodniowa przerwa (Dni 22 do 28 - przerwa w leczeniu). Każdy kolejny cykl leczenia produktem Cotellic® powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu.

Leczenie produktem leczniczym Cotellic® powinno być prowadzone do czasu, w którym pacjent przestanie odnosić korzyść z leczenia lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [103].

4.7.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Cotellic® (kobimetynib) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku [103].

4.8. Trametynib

Trametynib (Mekinist®) jest zarejestrowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF [104].

4.8.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Trametynib (Mekinist®) jest dostępny w postaci tabletek powlekanych.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mekinist® (trametynib) [104].

Tabela 21. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Mekinist® (tramety nib) [104].

| Informacje | Dane |
|---|---|
| Nazwa handlowa | Mekinist® |
| Postać farmaceutyczna | tabletki powlekane |
| Skład jakościowy i ilościowy | <u>substancja czynna</u> : tabletki powlekane zawierają po 0,5 mg tramety nibu (jedna tabletkę powlekana zawiera 0,5 mg tramety nibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem) lub 2 mg tramety nibu (jedna tabletkę powlekana zawiera 0,5 mg tramety nibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem). |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 0,5 mg tabletki powlekane EU/1/14/931/001 EU/1/14/931/002 2 mg tabletki powlekane EU/1/14/931/005 EU/1/14/931/006 |
| Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 30 czerwca 2014 |

4.8.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE25.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Mekinist® (tramety nib) jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Produkt leczniczy Mekinist® hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Produkt leczniczy Mekinist® hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600 [104].

Leczenie skojarzone z dabrafenibem

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem produkt leczniczy Mekinist® (tramety nib) i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne zahamowanie szlaku. Skojarzenie produktu leczniczego Mekinist® (tramety nib) z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 in vitro i opóźnia wytworzenie oporności in vivo heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600 [104].

4.8.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed podaniem produktu leczniczego Mekinist® (trametynib), u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600. Zalecana dawka produktu leczniczego Mekinist®, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Mekinist® (trametynib) wynosi 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. W przypadku pominięcia dawki trametynibu należy ją przyjąć tylko, jeżeli do czasu przyjęcia następczej dawki pozostało więcej niż 12 godzin [104].

4.8.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Mekinist® (trametynib) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku [104].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [67], 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.

Polskie wytyczne AOTMiT wskazują trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych zalicza się również zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe). EUnetHTA definiuje zastępcze punkty końcowe, jako substytuty klinicznie istotnych punktów końcowych, posiadające wartość predykcyjną dla efektu terapii (korzyści lub działania szkodliwego) [107, 108].

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. 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 umożliwić 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 [70, 71] 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) [71].

Należy podkreślić, iż decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy. OS stanowi powszechnie akceptowalną miarę korzyści leczenia [108].

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii 1. linii oraz w badaniach typu *cross-over*. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. *time-to-event*). Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamienych korzyści w zakresie czasu

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii [106, 108].

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;
- Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

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.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [67], 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 związku z powyższym włączeniu do przeglądu podlegały wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii skojarzonej NIVO+IPI z interwencją alternatywną, stanowiącą właściwy komparator do ocenianej.

W sytuacji odnalezienia badań bezpośrednio porównujących interwencje ocenianą z interwencją alternatywną, stanowiącą właściwy komparator do ocenianej, nie rozważano dodatkowo możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, mając na uwadze liczne ograniczenia związane z zastosowaniem metody analizy pośredniej, wpływające bezpośrednio na wiarygodność uzyskanych wyników.

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[®] oraz Yervoy[®];
- 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).

7. 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® stosowanego w skojarzeniu Yervoy®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

| Schemat PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-----------------------------|---|--|
| Populacja (P) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1. linia leczenia; ➤ Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. ➤ Pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5% | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; ➤ Populacja pediatryczna i/lub młodzież. |
| Interwencja (I) | <p>Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanym dożylnie przez 90 minut.</p> <p>Następnie w drugiej fazie leczenia stosuje się niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, w postaci 60-minutowego dożylnego wlewu, co 2 tygodnie.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Schemat dawkowania NIVO lub IPI inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); ➤ podanie NIVO, IPI inną drogą niż zalecana. |
| Komparatory (C) | <ul style="list-style-type: none"> •Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; •Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie; •Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem, dawkowanie zgodne z ChPL [subpopulacja pacjentów BRAF(+)]; •Wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, dawkowanie zgodne z ChPL [subpopulacja pacjentów BRAF(+)]. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; ➤ Podanie leków inną drogą niż zalecana; ➤ Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia. |
| Wyniki zdrowotne (O) | <ul style="list-style-type: none"> •Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); •Przeżycie bez progresji choroby (<i>PFS</i> – ang. <i>progression-free survival</i>); •Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>ORR</i> – ang. <i>objective response</i>); •Przeżycie bez kolejnej terapii; •Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>best overall response</i>); •Zmiana rozmiaru guza; ➤ Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (<u>badania <i>head to head</i></u>) | <p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania wtórne/artykule poglądowe; ➤ Badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków. |

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

| Schemat PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|----------------------|---|--|
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; ➤ badania opublikowane lub badania niepublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); ➤ publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; ➤ publikacje dostępne w formie donesień konferencyjnych (prezentacje); ➤ publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; ➤ Publikacje typu list, komentarz, abstrakt; ➤ Język publikacje |

8. ZAŁĄCZNIK

1.1. Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń

Tabela 23. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [28].

| 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, niejednogłośna zgoda panelu ekspertów |
| 3 | oparte na dowodach o jakiegokolwiek wiarygodności, brak rekomendacji panelu ekspertów |

1.2. Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Cotellic®, Mekinist®, Tafinlar®, Zelboraf®, Opdivo® i Keytruda® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od dnia 1 stycznia 2018 r. (opublikowane 21 grudnia 2017 r.) w sprawie wykazu leków refundowanych [80].

Tabela 24. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Cotellic® (kobimetynib), Mekinist® (trametyynib), Tafinlar® (dabrafenib), Zelboraf® (wemurafenib), Opdivo® (niwolumab) oraz Keytruda® (pembrolizumab)

| Produkt leczniczy | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Limit refundacji | Poziom odpłatności |
|--|---|---------------------|--------------|------------------|--------------------|
| Cotellic, tabl. powł., 20 mg, 63 szt. | 1158,0 Kobimetynib | 25030,93 | 26282,48 | 26282,48 | bezpłatnie |
| Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl. | 1157,0 Trametyynib | 6237,00 | 6548,85 | 6548,85 | bezpłatnie |
| Mekinist, tabl. powł., 2 mg, 30 tabl. | 1157,0 Trametyynib | 24948,00 | 26195,40 | 26195,40 | bezpłatnie |
| Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. | 1136,0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 21985,44 | 23084,71 | 23084,71 | bezpłatnie |
| Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. | 1136,0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 5129,94 | 5386,44 | 5386,43 | bezpłatnie |
| Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. | 1136,0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 32978,16 | 34627,07 | 34627,07 | bezpłatnie |

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza problemu decyzyjnego

| Produkt leczniczy | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Limit refundacji | Poziom odpłatności |
|---|---|----------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|
| Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. | 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 7694,90 | 8079,65 | 8079,65 | bezpłatnie |
| Zelboraf, tabl. powł., 240 mg, 56 tabl. powł. | 1108.0, Wemurafenib | 6761,88 | 7099,97 | 7099,97 | bezpłatny |
| Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg | 1143.0 Pembrolizumab | 8047,39 | 8449,76 | 8449,76 | bezpłatnie |
| Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml | 1144.0, Nivolumab | 2555,54 | 2683,32 | 2683,32 | bezpłatnie |
| Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml | 1144.0, Nivolumab | 6388,86 | 6708,3 | 6708,3 | bezpłatnie |

9. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą, nieopublikowane).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
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 18.12.2017r.)
7. Kosela 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. Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. Cancer J. 2012;18(2):132-6.
13. Ruka W, Krzakowski M, Placek W et al. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. P Onkol Prak Klin 2009; 5: 20–32.
14. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(4):204-9.
15. Rutkowski P., Wysocki P. i wsp. Cutaneous melanoma- diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. Oncol Clin Pract 2015; 11:216-231
16. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/06.
17. 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.
18. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Based on November 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_single/sect_16_table.08.pdf (dostęp 18.12.2017r.)
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 18.12.2017r.).
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 18.12.2017r.).
22. Didkowska J, Wojciechowska U, , Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (data dostępu 18.12.2017r.).
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 18.12.2017r.).

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, Licznerska 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.
26. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Roguła T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5, (data dostępu 18.12.2017r.).
27. Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP. Stan obecny z perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. Journal of Oncology 2011;61:347-379.
28. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (dostęp 15.12.2017r.).
29. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 26 (supplement 5): v126-132, 2015 (data dostępu 15.12.2017 r.).
30. 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 2016. Eur J Cancer. 2016;63:201-217.
31. Mukherji B. Immunology of melanoma. Clin Dermatol. 2013;31(2):156-65.
32. 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 18.12.2017)
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. De Walden-Gałuszko K (red.), Majkovic M (red.). Jakość życia w chorobie nowotworowej. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994. <https://drive.google.com/file/d/0B7yVFTzyp1zU2FESIR5N1ZZdXM/edit?pli=1> (dostęp 19.12.2017r).
40. 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.
41. Olivera J. F. Cancer Immunology. N Engl J Med. 2008; June 19; 358- 25.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes Dev. 2006 Aug 15;20(16):2149-82.

47. 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.
 48. Coley 1983. *American Journal of Medical Sciences*.1893; 105(5): 487-510.
 49. <http://www.aotm.gov.pl>
 50. <http://www.nice.org.uk>
 51. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
 52. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
 53. <http://www.health.gov.au/>
 54. <http://www.cadth.ca>
 55. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
 56. <http://www.bil.aptek.pl>
 57. <http://pharmac.govt.nz>
 58. <http://www.pbs.gov.au/>
 59. <http://www.tlv.se>
 60. <http://www.medicinpriser.dk/>
 61. <http://www.medicijnkosten.nl/>
 62. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
 63. <http://www.msssi.gob.es/>
 64. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
 65. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
 66. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
 67. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
 68. 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.).
 69. 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.
 70. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf (dostęp 19.12.2017).
 71. 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 19.12.2017).
-
73. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
 74. Charakterystyka produktu Leczniczego Yervoy®http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf (dostęp w dniu 22.12.2017r.).
 75. Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,dostępny na stronie www.bip.mz.gov.pl (data dostępu 18.12.2017r.)
 76. Program lekowy „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”,dostępny na stronie www.bip.mz.gov.pl (data dostępu 15.01.2018r.)

77. Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, dostępny na stronie www.bip.mz.gov.pl (data dostępu 15.01.2018r.)
78. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab-pytania do ekspertów klinicznych (ICD-10 C43) – Instytut Arcana, Kraków 2016 (dane nieopublikowane).
79. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab-pytania do ekspertów klinicznych (ICD-10 C43) – Instytut Arcana, Kraków 2018 (dane nieopublikowane).
80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.129).
81. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 28;4(127):127ra37.
82. Maciej Grzywnowicz. 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 (data dostępu 30.08.2016).
83. Strategia walki z rakiem w Polsce 2015-2024. 10 czerwca 2014 (data dostępu 26.09.2016)
84. Narodowy Fundusz Zdrowia <http://slovniki.nfz.gov.pl/ICD9/SlovníkPrimary/2951>(dane dostępne w dniu 19.12.2017).
85. ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana, Kraków 2018 (praca nieopublikowana).
86. Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onk. Prak. Klin.* 2015 ; 11, 2 :76-86.
87. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J: PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Oncotargets Ther.* 2016 Aug 12;9:5023-39.
88. Rossi S, Toschi L, Castello A, Grizzi F, Mansi L, Lopci E: Clinical characteristics of patients selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur J Nucl Med. Mol Imaging.* 2017 Dec; 44(13):2310-2325.
89. 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;366:2443-54.
90. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32-8.
91. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol* 2016;34 suppl:abstr 9505.
92. Espinosa E , Ivan Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Maria Gonzalez-Cao M, Salvador Martín-Algarra S; On behalf of the Spanish Melanoma Group (GEM): Predictive factors of response to immunotherapy-a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med.* 2017;5(19):389.
93. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2016. ISSN 0867-8251.
94. Rutkowski P: Czerniak i inne nowotwory skóry-postępy w diagnostyce i leczeniu. Podsumowanie 2016. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków: opublikowane materiały z prezentacji z dnia 16.12.2016r.
95. Griffin M, Scotto D, Josephs DH, Mele S, Crescioli S, Bax HJ, Pellizzari G, Wynne MD, Nakamura M, Hoffmann RM, Ilieva KM, Cheung A, Spicer JF, Papa S, Lacy KE, Karagiannis SN: BRAF inhibitors: resistance and the promise of combination treatments for melanoma. *Oncotarget* 2017;8(44):78174-78192.
96. Fedorenko IV, Paraiso KH, Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2011; 82:201-9.
97. Somasundaram R, Villanueva J, Herlyn M. Intratumoral heterogeneity as a therapy resistance mechanism: role of melanoma subpopulations. *Adv Pharmacol.* 2012; 65:335-59.

98. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin A-M, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SH, Schadendorf D: Improved overall survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:30-9.
99. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2014;371:1867-76.
100. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135470/anx_135470_pl.pdf (dostęp w dniu 22.12.2017r.).
101. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with Lmbrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-144.
102. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf (data dostępu 16.01.2018r.)
103. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf (data dostępu 16.01.2018r.)
104. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf (data dostępu 16.01.2018r.)
105. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf (data dostępu 16.01.2018r.)
106. Liberti L, Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.
107. EUnetHTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.
108. Kordecka A., Walkiewicz E. Łazowska M. i wsp., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Kraków 2017

10. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według danych literaturowych [5, 6] | 8 |
| Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie systemu TNM [15, 16] | 10 |
| Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC – kategorie stopni zaawansowania [15, 16] | 11 |
| Tabela 4. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry | 13 |
| Tabela 5. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej | 14 |
| Tabela 6. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21] | 14 |
| Tabela 7. Przeżycie 5-letnie [15] | 15 |
| Tabela 8. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]) | 16 |
| Tabela 9. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej [15, 28, 29, 30] | 22 |
| Tabela 10. Wyniki badania ankietowego: odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5% [79] | 24 |
| Tabela 11. Zagregowane wyniki badania ankietowego w zakresie aktualnej praktyki klinicznej (odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia, I linia leczenia) [79] | 24 |
| Tabela 12. Porównanie immunologicznych punktów kontroli: PD-1 vs CTLA-4 [86] | 28 |
| Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) [2, 74] | 29 |
| Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® lub Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [2] | 30 |
| Tabela 15. Opis proponowanego programu lekowego dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem [1]. | 32 |
| Tabela 16. Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej | 39 |
| Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [100]. | 41 |
| Tabela 18. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) [102]. | 42 |
| Tabela 19. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib) [105.] | 44 |
| Tabela 20. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Kobimetynib (Cotellic®) [103]. | 46 |
| Tabela 21. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Mekinist® (trametynib) [104]. | 48 |
| Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) | 53 |
| Tabela 19. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [28]. | 55 |
| Tabela 20. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Cotellic® (kobimetynib), Mekinist® (trametynib), Tafinlar® (dabrafenib), Zelboraf® (wemurafenib), Opdivo® (niwolumab) oraz Keytruda® (pembrolizumab) | 55 |