



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

czerniak skóry w III stopniu
zaawansowania (ICD10: C43)

po radykalnej resekcji,
leczenie uzupełniające

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.14.2019

Data ukończenia: 27.02.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (**Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (**Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG**).

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
D+T	Daratumumab skojarzony z trametynibem
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMFS	przeżycie bez przerzutów odległych
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IFN	interferony
IPI	ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
NMA	Metaanaliza sieciowa
PEM	pembrolizumab
RDTL	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
RFS	przeżycie bez nawrotów
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World's Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny	10
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	16
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	17
6. Efektywność kliniczna	19
6.1. Opis metodyki	19
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	19
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej	19
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej	20
6.3. Wyniki	21
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	21
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	25
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	31
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	36
8. Konkurencyjność cenowa	37
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	39
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	40
11. Opinie ekspertów	46
12. Piśmiennictwo	47
13. Załączniki	49
13.1 Strategie wyszukiwania	49

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (08.02.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.5628.2018.1.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 10 mg/ml

- Wnioskowane wskazanie:

czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN / 1 fiolka; ■■■■■ PLN / 6 fiolek

Koszt 3-miesięcznej terapii – ■■■■■ PLN netto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Opdivo (niwolumab)** we **wskazaniu czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji** (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszego opracowania opisano ten, który dotyczy wskazania zawartego w zleceniu - III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokuje chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokuje czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

Efektywność kliniczna

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z podstawowym komparatorem jakim jest obserwacja/brak aktywnego leczenia (placebo). Odnaleziono natomiast aktualny raport NICE 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Uwzględniony w niniejszym opracowaniu raport NICE uwzględnia najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz CA184-029 (ipilimumab vs placebo).

W raporcie NICE 2019 przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) z wykorzystaniem danych z powyższych badań.

Ponieważ wnioskodawca względem NICE miał dostęp do indywidualnych danych pacjentów z obu tych badań, wykonano analizę meta-regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Podejście to zastosowano, aby wygenerować parametryczne krzywe przeżywalności dla niwolumabu i rutynowej obserwacji w celu określenia wpływu leczenia na czas przeżycia bez nawrotów między 12. tygodniami a 10. rokiem (inne źródła uwzględniały okresy do 12 tygodni i po 10 latach). Krzywe log-logistyczne zostały wybrane na podstawie stopnia dopasowania do obserwowanych danych z CheckMate 238 (ocena na podstawie inspekcji wizualnej i pomiarów statystycznych) oraz wiarygodności klinicznej zgodnie z opinią ekspertów. Dodatkowe dowody przedstawione przez wnioskodawcę podczas konsultacji bazowały na podejściu preferowanym przez Komitet Oceniający i Grupę Oceniającą Dowody (Evidence Review Group - ERG), polegającym na wykluczeniu z porównania pośredniego pacjentów, którzy stosowali ipilimumab dłużej niż rok w ramach badania CA184-029. Komitet nadal uważał, że różnice w kryteriach włączenia CheckMate 238 i CA184-029 dotyczące stopnia zaawansowania choroby, nie zostały potencjalnie w pełni uwzględnione na etapie korekt porównania pośredniego terapii. Jednakże, po rozważeniu uwag konsultantów i ekspertów klinicznych, Komitet doszedł do wniosku, że nie było wystarczających argumentów za podważeniem wiarygodności porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotów. Zaktualizowane przez wnioskodawcę porównanie pośrednie terapii dla przeżycia wolnego od nawrotów zostało uwzględnione w procesie podejmowania decyzji przez NICE.

Komitet uznał, że niwolumab może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Jednakże, dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla niwolumabu nie zostaną przedstawione w badaniu CheckMate 238 i zestawione z rutynową obserwacją w silnym porównaniu pośrednim tych terapii, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego.

Eksperti kliniczni zwrócili uwagę na niedojrzałość danych z badania CheckMate 238 oraz na niepewność wynikającą z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego ocenianych terapii. Obecnie nie ma dowodów na to, czy leczenie adiuwantowe wpłynie na skuteczność kolejnych terapii choroby przerzutowej i jest to kluczowa kwestia przy podejmowaniu decyzji o potencjalnych korzyściach związanych z wprowadzeniem zmian w ścieżce leczenia czerniaka. Potencjał terapeutyczny leczenia adiuwantowego w połączeniu z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów z czerniakiem w stadium III przemawia za tym, że pomimo powyższych wątpliwości należy rozważyć dostęp do niwolumabu. Zwiększona skuteczność immunoterapii u pacjentów z małą objętością przerzutów (w porównaniu z dużą ich objętością) daje biologiczne uzasadnienie dla potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu na wcześniejszym etapie postępowania terapeutycznego. Niepewność w zakresie dowodów klinicznych wskazuje na potrzebę omówienia potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z leczeniem zapobiegawczym w przypadku oferowania pacjentom niwolumabu w ramach terapii adiuwantowej. Stosunek korzyści do ryzyka może być różny u pacjentów z chorobą stopnia IIIA z powodu niższego bezwzględnego ryzyka nawrotu. Ważne jest, aby rozważyć zastosowanie niwolumabu jako terapii uzupełniającej u wszystkich pacjentów z czerniakiem w stadium III i IV, ponieważ nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu wolnym od nawrotu w zależności od stadium choroby w badaniu CheckMate 238. Pomimo ograniczonych dowodów, niektórzy klinicyści byli przekonani, że niwolumab stosowany jako adiuwant może zapewnić znaczącą korzyść kliniczną dla pacjentów z przebytą chorobą w stadium III i IV.

Próba kliniczna CheckMate 238 wykazała, że niwolumab był ogólnie dobrze tolerowany. Eksperti kliniczni i pacjenci potwierdzili, że tak było również w praktyce klinicznej, szczególnie w porównaniu z ipilimumabem i chemioterapią. Komitet Oceniający zauważył, że powszechne działania niepożądane, które występują podczas leczenia, ogólnie mogą być kontrolowane. Jednak immunoterapia (taka jak leczenie niwolumabem) działa poprzez wpływ na układ immunologiczny oraz według ekspertów u około 10 do 20% pacjentów stosujących niwolumab dochodzi do nieodwracalnych zaburzeń endokrynologicznych, w szczególności zapalenie tarczycy. Niektórzy chorzy, po całkowitej resekcji w stadium III, nie doświadczą nawrotu choroby. W przypadku osób z mniejszym ryzykiem nawrotu, konieczna jest staranna ocena i dyskusja na temat ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adiuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adiuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadczyliby nawrotu podczas rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

Wyniki z raportu NICE 2019 są spójne z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Hemstock 2019a – we wszystkich analizach pośrednich niwolumab był znacznie lepszy niż placebo. HR dla RFS (niwolumab vs. placebo) wyniósł od 0,50 do 0,53. W przypadku DMFS zakres wyników dla HR (niwolumab vs. placebo) wahał się od 0,57 do 0,62. W analizach podgrup IIIb / IIIc uzyskano wartości HR, które były bardzo podobne do analizy ITT - od 0,51 do 0,52 dla RFS oraz 0,61 dla DMFS. W oparciu o przeprowadzone porównanie pośrednie niwolumab wykazał przewagę w RFS i DMFS nad placebo. Autorzy abstraktu przetestowali wiele podejść metodologicznych i stwierdzili wysoki poziom spójności zarówno pod względem wielkości efektu, jak i interpretacji wyników.

Dodatkowo na podstawie abstraktu konferencyjnego Hemstock 2019 można wnioskować, że w oparciu o porównanie pośrednie wpływ na jakość życia był porównywalny dla niwolumabu i placebo. Wyniki dla jakości życia należy równolegle zweryfikować z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa w celu pełnej oceny stosunku ryzyka do korzyści dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym po resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych.

Wpływ na wydatki NFZ

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii adiuwantowej niwolumabem może wynieść od około 27,66 mln PLN (400 pacjentów rocznie) do około 34,57 mln PLN (500 pacjentów rocznie) dla 3-miesięcznej terapii oraz od około 106,68 mln PLN do około 133,35 mln PLN dla rocznej terapii.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako technologię alternatywną przyjęto obserwację / brak aktywnego leczenia (placebo). Wybór ten zgodny jest z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz ze względu na rejestrację w UE w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji pembrolizumabu oraz daratumumabu z trametynibem (tylko u pacjentów z mutacją BRAF) powyższe leki uznano za komparatory dodatkowe. Ipilimumab pominięto jako komparator ze względu na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej, warto jednak zauważyć, że jest on zarejestrowany w tym wskazaniu w USA.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 8 lutego 2019 r., znak: PLD.46434.5628.2018.1.AB (data wpływu do AOTMiT 08.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz., 1938 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Opdivo (niwolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 10 mg/ml

we wskazaniu **czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji** (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ brak jest szczegółowych danych dotyczących pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia, poza informacją, że jest to pacjent z czerniakiem w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji, a lek Opdivo ma być stosowany w ramach terapii uzupełniającej.

Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, jednak do programu tego kwalifikują się pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium zaawansowania III (pacjenci nieoperacyjni) lub IV, nieleczeni wcześniej farmakologicznie (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego) z powodu czerniaka albo z nieskutecznym jednym leczeniem systemowym lub brakiem tolerancji niepozwalającym na kontynuację leczenia. Można zatem wnioskować, że pacjent po całkowitej resekcji w III stadium zaawansowania nie spełnia kryteriów kwalifikacji do tego programu lekowego.

W kryteriach kwalifikacji do terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem, w ramach rzeczonoego programu lekowego, istnieje zapis o braku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Zatem w przypadku zastosowania terapii anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w ramach terapii uzupełniającej po całkowitej resekcji, pacjenci nie będą już mogli być leczeni tymi substancjami w ramach istniejącego obecnie programu lekowego (B.59), jednak będą mogli zastosować ipilimumab (pacjenci, którzy otrzymali uzupełniające leczenie pooperacyjne mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu). W przypadku pacjentów z mutacją BRAF V600 będą oni mogli być włączani, w przypadku uogólnienia nowotworu (stadium IV), do leczenia dabrafenibem i trametynibem (program lekowy B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”) lub wemurafenibem i kobimetynibem (program lekowy B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”).

Warto również dodać, że 30 lipca 2018 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości (nr 198/2018) dotyczącą proponowanych przez Ministerstwo Zdrowia zmian w zapisach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, z których jedna zmiana zakłada doprecyzowanie kryterium kwalifikacji obejmującego brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 z powodu choroby w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym. Wprowadzenie takiej zmiany umożliwiłoby leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem pacjentów bez mutacji BRAF, u których zostanie zastosowane leczenie za pomocą anty- PD-1 w ramach terapii adjuwantowej.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstsze mutacje w BRAF wykrywane są w około 60–80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

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

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

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

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry z 2010 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, American Joint Committee on Cancer)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, Union Internationale Contre le Cancer). Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kliniczna diagnostyka różnicowa wczesnego i miejscowo zaawansowanego czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/ melanocytarne łagodne, znamię łączące, znamię złożone • Znamiona atypowe • Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) • Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>) • Znamię Spitz • Pozaustkowa postać choroby Pageta • Tatuaż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>seborrheic keratosis</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (BCC) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żyłne • Ziarniak ropotwórczy, ziarniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>)

	<ul style="list-style-type: none"> • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębczak • Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiak pod paznokciowy lub podrogowy
--	---

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszego opracowania opisano ten, który dotyczy wskazania zawartego w zleceniu:

III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

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

Etiologia i patogeneza

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

Czynniki ryzyka są:

- obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory 1. stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych). Wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. *familial atypical mole and melanoma syndrome* FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%,
- zachorowania w przeszłości:
 - a) na czerniaka (8 - krotny wzrost ryzyka),
 - b) inny nowotwór złośliwy skóry (3 - krotny wzrost ryzyka),
- znamiona melanocytowe: liczne (>50 ; przy >100 znamionach (11 krotne zwiększenie ryzyka)), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11 krotne zwiększenie ryzyka),
- xeroderma pigmentosum,
- jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka),
- okresowa intensywna ekspozycja na promieniowanie UV,
- skłonność do oparzeń słonecznych,
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3 krotne zwiększenie ryzyka po ≥ 5 epizodach oparzeń),
- immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3 krotnie) ~60 % czerniaków rozwija się w skórze niezmienionej.

Do zmian, na podłożu których może rozwinąć się czerniak, należą:

- 1) znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które ujawniają się w różnym okresie życia:
 - znamię dysplastyczne (atypowe),
 - znamię melanocytowe wrodzone,
 - znamię łączące,
 - znamię błękitne,
- 2) plamy barwinkowe (bardzo rzadko).

Rozpoznanie choroby

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe (z uwzględnieniem czynników ryzyka) i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy oraz skórę między palcami.

Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenia czerniak:

- 1) kształt asymetryczny, nieregularny,
- 2) nierówny rozkład barwy,
- 3) nierówne brzegi,
- 4) zmiany w grubości i powierzchni zmiany,
- 5) wielkość >6mm,
- 6) swędzenie.

Należy bezwzględnie pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka pod paznokciowego, błony śluzowej (np. sromu, odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka.

Do potwierdzenia rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz rokowania konieczne jest badanie histopatologiczne. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem (1-3 mm), a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny oraz kwalifikuje się chorych do biopsji węzła wartowniczego (obecnie wykonuje się biopsję węzła wartowniczego w przypadku niektórych czerniaków o grubości >0,8 mm). W ocenie zaawansowania obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) opartej na systemie TNM. Do oceny zaawansowania miejscowego stosuje się metodę Breslowa, polegającą na pomiarze grubości nacieku czerniaka w skali metrycznej. Dodatkowo mikroskopowo ocenia się obecność owrzodzenia i aktywność mitotyczną czerniaka.

Obraz kliniczny

Czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w <12 mies.

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). W Europie wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z IV stopniem zaawansowania wynosi 9-28%. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

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

Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Leczenie

1. Leczenie operacyjne - jest postępowaniem z wyboru. Obejmuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnoego na drodze sływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego sływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej- potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętnę usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego:
 - a) Izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna w hipertonii – polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytotoksycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda wykonywana w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów in-transit), choć dopuszcza się również ich wycięcie.
 - b) Chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny) prowadzi do uzyskania remisji u ~20% chorych,
 - c) Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie: są znacznie skuteczniejszymi metodami.
 - immunoterapia ipilimumabem – jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 i zwiększające przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu,
 - niwolumab i pembrolizumab – są to monoklone przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora,
 - leki selektywnie blokujące BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzonej mutacji BRAF V600.
 - d) Wycięcie przerzutów odległych czerniaka – rozważa się w szczególnych przypadkach.

Terapia wspomagająca

Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. W wytycznych Rutkowski 2017 opisano, że wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w efekcie zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

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

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

Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego wymienia się:

1. Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, która polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda ta wykorzystywana jest w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów in-transit (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. Chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).
3. Immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie:
 - a. Immunoterapia ipilimumabem, czyli ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i zwiększającym przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu;
 - b. Immunoterapia niwolumabem i pembrolizumabem, czyli monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora;
 - c. Terapia lekami selektywnie blokującymi BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.

4. Wycięcie przerzutów odległych czerniaka, rozważane w szczególnych przypadkach (gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies).

Rokowanie

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

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

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

W opinii prof. Rutkowskiego przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Zastosowanie leczenia uzupełniającego poprawia te odsetki o około 20%. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego rokowanie u pacjentów z czerniakiem w stadium III jest niekorzystne – przeżycie 5-letnie wynosi od 30% do 60%, w zależności od konfiguracji cech decydujących o stopniu zaawansowania nowotworu.

Źródło: AWA OT.4331.11.2017 Opdivo Yervoy, Szczeklik 2017, NICE 2018, NICE 2019, Rutkowski 2017, Rutkowski 2018

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220518
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. 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</p> <p>Leczenie uzupełniające czerniaka OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, CHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Oceniane wskazanie	Czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43)
Dawkowanie (tylko oceniane wskazanie)	<p>Leczenie uzupełniające czerniaka</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.</p> <p>W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)</p> <p>W czasie podawania 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.</p>
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest 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 ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T,

	<p>w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, 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.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>
--	--

Źródło: ChPL Opdivo; zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p><u>Plaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN):</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu plaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawa dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie opinie - Prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie oraz Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymane opinie przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	X	X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		
Uzasadnienie opinii	„Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych i zmniejszająca istotnie nawroty chorego, dobrze tolerowana, stosowana doustnie. Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20% (poprzez porównanie z placebo/obserwacją).”	„Wyjaśnienie – wcześniejsze punkty”

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia.

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	X	X	X	X
	Jakieś problemy z chodzeniem				
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	X	X	X	X
	Jakieś problemy z samoopieką				
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	X	X	X	X

	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych				
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X		X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		X		X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie			X	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X			

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy	X	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie opinii	„Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych i zmniejszająca istotnie nawroty chorego, dobrze tolerowana, stosowana doustnie. Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20% (poprzez porównanie z placebo/obserwacją).”	„Objawy nowotworu”

6. Efektywność kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu - czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dniami 21.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1 Strategie wyszukiwania.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci z czerniakiem w III stadium po całkowitej resekcji	Inna niż wymieniono	-
Interwencja	Niwolumab	Inna niż wymieniono	-
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Kliniczne punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	-
Typ badań	Dowolny	-	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne prezentujące dodatkowe dane z włączonych badań pierwotnych (dostępnych w postaci pełnego tekstu) oraz wyniki badań wtórnych	Inne niż wymieniono	-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z podstawowym komparatorem jakim jest obserwacja/brak aktywnego leczenia (placebo). Odnaleziono natomiast aktualny raport NICE 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Uwzględniony w niniejszym opracowaniu raport NICE uwzględnia najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz CA184-029 (ipilimumab vs placebo). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę obu tych badań.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 238 (Weber 2018, Weber 2018 – abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: bd <u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg co 2 tyg. <u>Komparator:</u> Ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.) dla daty odcięcia w	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥15 lat czerniak stopnia IIIb/c lub IV (AJCC siódma edycja) potwierdzony histologicznie i usunięty w całości chirurgicznie, wolny od choroby po operacji i z ujemnymi marginesami w usuniętych próbkach; • status ECOG 0-1; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów (RFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo, • RFS w zależności od ekspresji PDL-1, • jakość życia zależna od stanu zdrowia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	publ kacji; okres obserwacji w abstrakcie min. 24 mies.	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub usunięte przerzuty odległe; całkowita regionalna limfadenektomia lub resekcja węzłów chłonnych w przeciągu 12 mies. przed procesem randomizacji. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czerniak oka; choroby autoimmunologiczne w wywiadzie; przebyty nowotwór inny niż czerniak bez kompletnej remisji przez ponad 3 lata; systematyczne leczenie glukokortykosteroidami; przebyta ogólnoustrojowa terapia czerniaka. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa niwolumabu: 453 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od odległych przerzutów.
<p>CA184-029</p> <p>Eggermont 2015 (CA184-029)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb</p> <p>Coens 2017 Eggermont 2016a Eggermont 2016</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Ipilimumab dożylnie w dawce 10 mg / kg co 3 tygodnie w czterech dawkach, następnie co 3 miesiące przez maksymalnie 3 lata lub do nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub odmowy leczenia. Po pierwszych czterech dawkach (indukcji) ipilimumabu dodano dodatkową terapię (leczenie podtrzymujące)</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo co 3 tygodnie w czterech dawkach, następnie co 3 miesiące przez maksymalnie 3 lata lub do nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub odmowy leczenia. Po pierwszych czterech dawkach (indukcji) placebo dodano dodatkową terapię (leczenie podtrzymujące)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Data randomizacji do pierwszej daty nawrotu lub śmierci lub ostatniej dostępnej oceny choroby do 5 lat; mediana obserwacji 2,7 lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat Pełna i odpowiednia resekcja czerniaka w stadium III z histologicznie potwierdzonym przerzutem czerniaka do węzła chłonnego; Brak chorób; Współczynnik wydajności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1 Randomizacja w ciągu 12 tygodni od operacji <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie czerniaka z wyjątkiem operacji Choroby autoimmunologiczne <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa ipilimumabu: 475 Analiza RFS, populacja ITT 471 analiza bezpieczeństwa 459 Analiza RFS, populacja PTT Grupa placebo: 476 Analiza RFS, populacja ITT 474 analiza bezpieczeństwa 453 Analiza RFS, populacja PTT 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od przerzutów (RFS). Liczba pacjentów z nawrotem lub zgon, Wskaźniki RFS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z odległym przerzutem lub zgon, przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS) Wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo, <p>Średnia zmiana od wartości początkowej w ogólnym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym oceny</p>

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z podstawowym komparatorem jakim jest obserwacja/brak aktywnego leczenia (placebo). Odnaleziono natomiast aktualny raport NICE 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Uwzględniony w niniejszym opracowaniu raport NICE uwzględni najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz

CA184-029 (ipilimumab vs placebo). W poniższej tabeli przedstawiono ocenę jakości obu tych badań na podstawie Cochrane Handbook.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowa- nia	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
Weber 2017 (CheckMate 238)	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Eggermont 2015 (CA184-029)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z podstawowym komparatorem jakim jest obserwacja/brak aktywnego leczenia (placebo). Odnaleziono natomiast aktualny raport NICE 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Uwzględniony w niniejszym opracowaniu raport NICE uwzględnia najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz CA184-029 (ipilimumab vs placebo). Raport NICE 2019 uwzględnia najbardziej aktualny punkt odcięcia danych (19 grudnia 2017 r.) z badania CheckMate 238 (okres obserwacji co najmniej 24-miesięczny). Z powyższego względu, podjęto decyzję o przedstawieniu informacji z raportu NICE 2019 przy jednoczesnym odstąpieniu od odrębnego opisu badań uwzględnionych w tym raporcie, tj. **Weber 2017, Weber 2018, Soushtari 2018, Coens 2018, Eggermont 2015, Eggermont 2015a**

ANALIZA GŁÓWNA

Raport NICE 2019

Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących (head-to-head) skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z czynną rutynową obserwacją w omawianym wskazaniu.

- skuteczność

Kluczowe badanie nad skutecznością i bezpieczeństwem wnioskowanej technologii to międzynarodowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna w toku - CheckMate 238, w której porównano niwolumab z ipilimumabem. Badanie obejmowało 906 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z całkowitą resekcją czerniaka w stopniu IIIB, IIIC lub IV. W ostatnim punkcie odcięcia danych (19 grudnia 2017 r.) pacjentów obserwowano przez co najmniej 24 miesiące. Statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od nawrotu obserwowano w przypadku niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem (współczynnik ryzyka [HR] 0,66; 95% przedział ufności [CI] 0,54 - 0,81, $p < 0,0001$). Oceniony przez badaczy nawrót choroby lub zgon odnotowano u 171 (37,7%) i 221 (48,8%) pacjentów, którzy stosowali odpowiednio niwolumab i ipilimumab. Mediana czasu przeżycia bez nawrotów została osiągnięta po 30,8 miesiącach w grupie niwolumabu oraz po 24,1 miesiącach w ramieniu ipilimumabu, przy czym dane wciąż były niedojrzałe i cenzorowane na krzywej Kaplana-Meiera. W ostatnim punkcie odcięcia danych (co najmniej 24-miesięczna obserwacja) w przypadku drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od odległych przerzutów, mediana czasu obserwacji nie została osiągnięta, ale wykazano statystycznie istotną korzyść dla niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem (HR 0,76; 95% CI 0,59 - 0,98). Członkowie Komisji Oceniającej przyjęli, że niwolumab jest prawdopodobnie lepiej tolerowany niż ipilimumab. Uznano, że niwolumab jest bardziej skutecznym leczeniem niż ipilimumab w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu. Badanie CheckMate 238 nie dostarczyło jednak żadnych dowodów na relatywną skuteczność niwolumabu w porównaniu z rutynową obserwacją, która jest kluczowym komparatorem dla ocenianej technologii w ramach niniejszego opracowania.

Biorąc pod uwagę brak bezpośredniego porównania z rutynową obserwacją wnioskodawca (względem NICE) przeprowadził porównanie pośrednie dla przeżycia wolnego od nawrotu z wykorzystaniem danych z próby klinicznej CheckMate238 i innego międzynarodowego badania RCT (CA184-029). W badaniu CA184-029 porównano ipilimumab z placebo u 951 pacjentów (w wieku 18 lat i więcej) z czerniakiem skóry wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania, u których wykonano pełną lokalną resekcję węzłów chłonnych. Ponieważ

wnioskodawca miał dostęp do indywidualnych danych pacjentów z obu tych badań, wykonano analizę meta-regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Podejście to zastosowano, aby wygenerować parametryczne krzywe przeżywalności dla niwolumabu i rutynowej obserwacji w celu określenia wpływu leczenia na czas przeżycia bez nawrotów między 12. tygodniami a 10. rokiem (inne źródła uwzględniały okresy do 12 tygodni i po 10 latach). Krzywe log-logistyczne zostały wybrane na podstawie stopnia dopasowania do obserwowanych danych z CheckMate 238 (ocena na podstawie inspekcji wizualnej i pomiarów statystycznych) oraz wiarygodności klinicznej zgodnie z opinią ekspertów. Dodatkowe dowody przedstawione przez wnioskodawcę podczas konsultacji bazowały na podejściu preferowanym przez Komitet Oceniający i Grupę Oceniającą Dowody (Evidence Review Group - ERG), polegającym na wykluczeniu z porównania pośredniego pacjentów, którzy stosowali ipilimumab dłużej niż rok w ramach badania CA184-029. Komitet nadal uważał, że różnice w kryteriach włączenia CheckMate 238 i CA184-029 dotyczące stopnia zaawansowania choroby, nie zostały potencjalnie w pełni uwzględnione na etapie korekt porównania pośredniego terapii. Jednakże, po rozważeniu uwag konsultantów i ekspertów klinicznych, Komitet doszedł do wniosku, że nie było wystarczających argumentów za podważeniem wiarygodności porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotów. Zaktualizowane przez wnioskodawcę porównanie pośrednie terapii dla przeżycia wolnego od nawrotów zostało uwzględnione w procesie podejmowania decyzji przez NICE.

Dojrzałe dane dotyczące całkowitego przeżycia z trwającego badania klinicznego CheckMate 238 nie były dostępne dla ostatniego punktu odcięcia danych (19 grudnia 2017 r.). Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące całkowitego przeżycia z nieplanowanej analizy pacjentów z badania CheckMate 238 (okres obserwacji co najmniej 24 miesiące). Chociaż ogólne dane dotyczące przeżycia były bardzo niedojrzałe, to między konsultantami i zaproszonymi ekspertami klinicznymi opierającymi się o własne szerokie doświadczenie z immunoterapią stosowaną w innych nowotworach, była zgoda co do tego, że korzyści z przeżycia wolnego od nawrotu raportowane w CheckMate 238 przełożą się w pewnym stopniu na korzyści dla przeżycia całkowitego. Komitet uznał zatem, że niwolumab może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Jednakże, dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla niwolumabu nie zostaną przedstawione w badaniu CheckMate 238 i zestawione z rutynową obserwacją w silnym porównaniu pośrednim tych terapii, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego.

Eksperti kliniczni zwrócili uwagę na niedojrzałość danych z badania CheckMate 238 oraz na niepewność wynikającą z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego ocenianych terapii. Obecnie nie ma dowodów na to, czy leczenie adiuwantowe wpłynie na skuteczność kolejnych terapii choroby przerzutowej i jest to kluczowa kwestia przy podejmowaniu decyzji o potencjalnych korzyściach związanych z wprowadzeniem zmian w ścieżce leczenia czerniaka. Potencjał terapeutyczny leczenia adiuwantowego w połączeniu z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów z czerniakiem w stadium III przemawia za tym, że pomimo powyższych wątpliwości należy rozważyć dostęp do niwolumabu. Zwiększona skuteczność immunoterapii u pacjentów z małą objętością przerzutów (w porównaniu z dużą ich objętością) daje biologiczne uzasadnienie dla potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu na wcześniejszym etapie postępowania terapeutycznego. Niepewność w zakresie dowodów klinicznych wskazuje na potrzebę omówienia potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z leczeniem zapobiegawczym w przypadku oferowania pacjentom niwolumabu w ramach terapii adiuwantowej. Stosunek korzyści do ryzyka może być różny u pacjentów z chorobą stopnia IIIA z powodu niższego bezwzględnego ryzyka nawrotu. Ważne jest, aby rozważyć zastosowanie niwolumabu jako terapii uzupełniającej u wszystkich pacjentów z czerniakiem w stadium III i IV, ponieważ nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu wolnym od nawrotu w zależności od stadium choroby w badaniu CheckMate 238. Pomimo ograniczonych dowodów, niektórzy klinicyści byli przekonani, że niwolumab stosowany jako adiuwant może zapewnić znaczącą korzyść kliniczną dla pacjentów z przebytą chorobą w stadium III i IV.

- bezpieczeństwo

Próba kliniczna CheckMate 238 wykazała, że niwolumab był ogólnie dobrze tolerowany. Eksperti kliniczni i pacjenci potwierdzili, że tak było również w praktyce klinicznej, szczególnie w porównaniu z ipilimumabem i chemioterapią. Komitet Oceniający zauważył, że powszechne działania niepożądane, które występują podczas leczenia, ogólnie mogą być kontrolowane. Jednak immunoterapia (taka jak leczenie niwolumabem) działa poprzez wpływ na układ immunologiczny oraz według ekspertów u około 10 do 20% pacjentów stosujących niwolumab dochodzi do nieodwracalnych zaburzeń endokrynologicznych, w szczególności zapalenie tarczycy. Niektórzy chorzy, po całkowitej resekcji w stadium III, nie doświadczą nawrotu choroby. W przypadku osób z mniejszym ryzykiem nawrotu, konieczna jest staranna ocena i dyskusja na temat ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adiuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adiuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadczyliby nawrotu podczas rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

Hemstock 2019 (abstrakt konferencyjny)

W badaniu RCT fazy III CheckMate 238 (CM238) porównano niwolumab z ipilimumabem w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka w stadium IIIB-IV. W badaniu fazy III RCT CA184-029 (029) porównano ipilimumab z placebo w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka w stadium IIIA-IIIC. Obie próby kliniczne oceniały jakość życia (QoL) przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W porównaniu pośrednim terapii niwolumab porównano z placebo przy wykorzystaniu odpowiedzi w ramach QLQ-C30. Nieskorygowane stosunki hazardów (HR) w ramach próby zostały uzyskane dla czasu do pogorszenia (zmniejszenie o 10) dla każdej domeny osobno. Porównanie pośrednie przeprowadzono dla każdej z domen. Z każdej próby wyodrębniono pacjentów w stadium IIIB / IIIC.

Wyniki HR dla 9 z 15 domen wskazywały na przewagę niwolumabu (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ból, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe), jednak przedziały ufności (CI) w pozostałych domenach faworyzowały placebo (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, nudności / wymioty, duszność, utrata apetytu), tylko CI dla duszności nie uwzględniało wartości 1. Wyniki dla podgrupy IIIB / IIIC były ściśle dopasowane do wyników ITT – 9 na 15 domen faworyzowało niwolumab. Wartości HR dla populacji ITT wahały się od 0,87 do 1,37 a dla wyszczególnionych podgrup od 0,76 do 1,42 w zależności od domeny.

W oparciu o porównanie pośrednie wpływ na jakość życia był porównywalny dla niwolumabu i placebo. Wyniki dla jakości życia należy równolegle zweryfikować z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa w celu pełnej oceny stosunku ryzyka do korzyści dla niwolumabu w leczeniu adjuwantowym po resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych.

Hemstock 2019a (abstrakt konferencyjny)

W badaniu CheckMate 238 przedstawiono wyniki dla bezpieczeństwa i skuteczności niwolumabu jako leczenia uzupełniającego czerniaka u pacjentów z chorobą w stopniu IIIB / C lub IV w porównaniu z ipilimumabem. Ponieważ w badaniu CheckMate 238 użyto aktywnego komparatora, nie ma obecnie bezpośrednich danych porównujących skuteczność niwolumabu z obserwacją (placebo) w tym wskazaniu. Porównania pośrednie terapii dla niwolumabu z placebo zostało przeprowadzone przy użyciu danych z badań CheckMate 238 i CA184-029. CA184-029 to badanie RCT fazy III porównującą ipilimumab z placebo u pacjentów po resekcji w stadium czerniaka IIIA-IIIC. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu metody Buchera i danych z poziomu pacjenta dla wyników przeżycia wolnego od nawrotów (RFS) i przeżycia wolnego od odległych przerzutów (DMFS). Przeprowadzono również porównanie oparte na analizie podgrup ograniczając kohorty z każdego RCT do pacjentów z stadium IIIB / IIIC. W celach porównawczych wyniki z szerszej metaanalizy sieciowej zostały również uwzględnione.

We wszystkich analizach pośrednich niwolumab był znacznie lepszy niż placebo, uwzględniając przedziały ufności dla HR RFS i HR DMFS. HR dla RFS (niwolumab vs. placebo) wyniósł od 0,50 do 0,53. W przypadku DMFS zakres wyników dla HR (niwolumab vs. placebo) wahał się od 0,57 do 0,62. W analizach podgrup IIIB / IIIC uzyskano wartości HR, które były bardzo podobne do analizy ITT - od 0,51 do 0,52 dla RFS oraz 0,61 dla DMFS.

W oparciu o przeprowadzone porównanie pośrednie niwolumab wykazał przewagę w RFS i DMFS nad placebo. Zbadano wiele podejść metodologicznych i stwierdzono wysoki poziom spójności zarówno pod względem wielkości efektu, jak i interpretacji wyników.

ANALIZA DODATKOWA**Batteson 2019 (abstrakt konferencyjny)**

Niwolumab wykazał znaczny wzrost przeżywalności bez nawrotów (RFS) w porównaniu z ipilimumabem w badaniu fazy 3 CheckMate-238, podczas gdy badanie fazy 3 CA184-029 wykazało lepsze wyniki RFS dla ipilimumabu względem placebo. W celu oszacowania całkowitego przeżycia (OS) związanego ze stosowaniem niwolumabu w porównaniu z obserwacją zastosowano modelowanie, ponieważ dane OS były niedostępne w próbie CheckMate-238. Wnioski autorów abstraktu:

- Do oszacowania OS, w przypadku niedostępności danych, można zastosować wiele strategii modelowania. Pozwala to na pełne zbadanie niepewności w oszacowaniach OS.
- W tej analizie wszystkie metody modelowania i źródła dowodów przewidywały lepszy wynik OS dla NIVO w porównaniu z obserwacją. Chociaż bezwzględne szacunki lat życia dla każdego ramienia leczenia różniły się w różnych modelach, przyrost lat życia dla NIVO w porównaniu z obserwacją wynosił > 40% (40,3% - 65,7%), a wzrost lat życia dla NIVO w stosunku do IFN wynosił > 25% (25,6% - 65,0%)
- Pomimo różnicy w strukturze modelowania i źródłach danych dla modelu Markowa i partycjonowanego modelu przetrwania, zyski w odniesieniu do lat życia były stosunkowo spójne dla NIVO w porównaniu z obserwacją i IFN.

- Ponieważ kolejna terapia otrzymana w CheckMate 238 zawierała więcej leków immuno-onkologicznych w porównaniu z CA184-029, należałoby oczekiwać, że przeżycie po nawrocie będzie większe po dostosowaniu do kolejnych zastosowanych leków immuno-onkologicznych.
- Przebieg kliniczny u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym / przerzutowym) czerniakiem uległ znacznym zmianom w ciągu ostatnich 8 lat. Dlatego długoterminowe projekcje OS z modelu były trudne do walidacji na podstawie danych z rejestru, ponieważ przeżycie pacjentów może nie odzwierciedlać najnowszych postępów.
- W przypadku podejmowania decyzji o refundacji, wszystkie opcje modelu powinny być traktowane jednakowo, aby pokazać zakres prawdopodobnych wyników w prognozach OS.
- Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, zwiększa się znaczenie RFS; RFS nie jest zakłócony przez kolejne terapie i w sposób widoczny może pokazać korzyści z nowego leku w porównaniu ze standardową opieką.

Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny) – opracowanie wtórne, metaanaliza sieciowa

Z uwagi na brak badań typu head-to-head, przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) dabrafenibu i trametynibu (D+T) w porównaniu z niwolumabem (NIV), pembrolizumabem (PEM), ipilimumabem (IPI), wemurafenibem (VEM), chemioterapią (CHE) i interferonem (IFN) jako terapii adiuwantowej u pacjentów z całkowitą resekcją czerniaka skóry o wysokim ryzyku. Dokonano systematycznego przeglądu literatury baz bibliograficznych, rejestrów prób klinicznych i konferencji. Uwzględnione wyniki obejmowały całkowity czas przeżycia (OS), przeżycie bez nawrotów (RFS), przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i przerwanie z powodu AE (DAEs). RFS oceniano również w przypadku badań, w których zgłaszano wyniki dotyczące pacjentów BRAF+. Wszystkie wyniki zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem metod bayesowskich (Bayesian NMA).

Oszacowany w metaanalizie sieciowej współczynnik ryzyka (HR) wykazał, że D+T ma istotnie lepsze wartości RFS i DMFS w porównaniu do IPI, IFN i CHE oraz porównywalne w odniesieniu do NIV, PEM (tylko RFS, dane DMFS niedostępne) i VEM. Wyniki były spójne, gdy ograniczono się do badań, które raportowały RFS u pacjentów BRAF+. Wartość HR wykazała, że D+T ma znacznie lepsze wartości OS w porównaniu do placebo i IFN (z wyjątkiem wysokich dawek IFN alfa-2b) i było również porównywalne z IPI i CHE. Wyniki dla przeżycia całkowitego nie były dostępne dla NIV i PEM. Pacjenci stosujący D+T mieli znacznie mniej DAE w porównaniu do umiarkowanej dawki IFN alfa-2b i PEG-IFN alfa-2b, znacznie więcej niż stosujący NIV, oraz porównywalnie z pozostałymi terapiami. W przypadku AE klasy 3/4, dla D+T raportowano znacznie mniej AE w porównaniu do VEM i znacznie więcej w porównaniu do PEM. W przypadku SAE, D+T było porównywalne z IPI i znacznie gorsze w porównaniu do NIV.

D+T to nowa opcja leczenia adiuwantowego czerniaka, o zwiększonej skuteczności w stosunku do opcji historycznych (IPI, IFN) i porównywalnej skuteczności (RFS) w porównaniu z dostępnymi okresami obserwacji dla nowszych opcji leczenia (NIV i PEM).

Toor 2019 (abstrakt konferencyjny) – opracowanie wtórne, metaanaliza sieciowa

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV) w porównaniu do ipilimumabu (IPI), pembrolizumabu (PEM), kombinacji dabrafenibu i trametynibu (D+T) i interferonów (IFN) w leczeniu uzupełniającym czerniaka u dorosłych. W tym celu przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA). Systematyczny przegląd literatury zidentyfikował 25 RCT, po selekcji, 19 badań zostało włączonych do analizy. Czas przeżycia bez nawrotów (RFS) był odnotowywany we wszystkich badaniach i stanowił główny wynik skuteczności. Raportowano również zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4 i przerwanie terapii. Wszystkie wyniki zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem metod bayesowskich (Bayesian NMA). Analizy RFS przeprowadzono przy założeniu zarówno stałego, jak i zmiennego w czasie współczynnika ryzyka (HR).

Wyniki przy założeniu stałego HR sugerują, że NIV wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka nawrotu w porównaniu ze wszystkimi innymi terapiami z wyjątkiem PEM (HR 0,88; 95% przedział ufności: 0,62 - 1,24) i D+T (HR 1,07; 95% CI: 0,77 - 1,48). Wyniki analiz przy zmiennym w czasie HR były podobne dla wszystkich porównań z wyjątkiem NIVO vs D+T lub PEM. W porównaniu z D+T, stosowanie NIV wiązało się z HR wynoszącym 5,25 (95% CI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach i 0,26 (95% CI: 0,12, 0,56) po 30 miesiącach. W porównaniu z PEM, NIV powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu w okresie miesiąca (HR 0,31; 95% CI: 0,10 - 0,93); po okresie jednego miesiąca ryzyko było porównywalne. NIVO miało korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do wszystkich aktywnych terapii.

Ogólnie rzecz biorąc, NIVO stanowi ważną opcję leczenia uzupełniającego w przypadku czerniaka z obiecującym wskaźnikiem ryzyka/korzyści. Dostępność danych dotyczących długoterminowego przeżycia może zwiększyć poziom pewności wnioskowania w odniesieniu do porównania NIV z D+T.

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. 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 i płuc, w tym 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.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz

dotychczasowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasotę ketonową.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano rzadkie przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Zaawansowany czerniak

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących czerniaka. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 $\geq 1\%$) poprawa przeżycia całkowitego była podobna dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii.

Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą.

Leczenie uzupełniające czerniaka

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka

- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥ 6 miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego niwolumab. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego niwolumab wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	8389
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5313
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4613
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy (m.in. progresja choroby)	4590
Urazy, zatrucia i pow kłania proceduralne	3448
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2902
Infekcje	2706
„Investigations” (punkt końcowy uwzględnia m. in. zmniejszoną masę ciała, zaburzone parametry krwi)	2597
Zaburzenia układu nerwowego	2593
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2341
Zaburzenia endokrynologiczne	2288
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2093
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1657
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1391
Zaburzenia kardiologiczne	1168
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1159
Zaburzenia naczyniowe	857
Zaburzenia psychiczne	669
Zaburzenia oka	624
Procedury chirurgiczne i medyczne	487

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia systemu immunologicznego	387
Zaburzenia ucha i błędnika	148
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	99
Funkcjonowanie społeczne	44
Problemy z produktem	22
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	16
Zaburzenia ciąży	14

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 25.02.2019 r.]

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dot. terapii niwolumabem na stronie URPL.

EMA

W dniu 27 lipca 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego u dorosłych.

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

W dniu 15 września 2017 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszej terapii sorafenibem u dorosłych.

28 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Opdivo. Komitet przyjął następujące nowe wskazanie: Leczenie adjuwantowe czerniaka – Opdivo jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2016 roku o modyfikacji dawkowania niwolumabu w ramach leczenia czerniaka po okresie terapii skojarzonej NIWO+IPI. W drugim etapie leczenia rekomendowano zmianę dawki niwolumabu w monoterapii z 3 mg/kg mc. na 240 mg co 2 tygodnie. W aktualnej europejskiej charakterystyce produktu leczniczego oraz w proponowanym programie lekowym występuje dawka zależna do masy ciała (3 mg/kg mc.).

20 grudnia 2017 roku niwolumab w monoterapii uzyskał zgodę FDA na leczenie jako terapia adjuwantowa u pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub u pacjentów z chorobą przerzutową, którzy przeszli całkowitą resekcję. Niwolumab był wcześniej zatwierdzony w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem.

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako technologię alternatywną przyjęto obserwację / brak aktywnego leczenia (placebo). Wybór ten zgodny jest z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz ze względu na rejestrację w UE w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji pembrolizumabu oraz daratumumabu z trametynibem (tylko u pacjentów z mutacją BRAF) powyższe leki uznano za komparatory dodatkowe. Ipilimumab pominięto jako komparator ze względu na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej, warto jednak zauważyć, że jest on zarejestrowany w tym wskazaniu w USA.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem na podstawie ChPL leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib). Należy mieć na uwadze, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wskazane jest do stosowania jedynie u pacjentów z mutacją BRAF.

Keytruda (pembrolizumab):

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany m. in. do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Efektywność kliniczna w ocenianym wskazaniu na podstawie ChPL Keytruda:

KEYNOTE-054: Badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po całkowitej resekcji czerniaka.

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-054, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych > 1 mm), IIIB lub IIIC. Łącznie 1019 dorosłych pacjentów przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=514) lub placebo (n=505) przez okres do jednego roku aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano według 7. wydania klasyfikacji stopni zaawansowania opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, American Joint Committee on Cancer) (IIIA, IIIB, IIIC z 1-3 zajętymi węzłami chłonnyymi, IIIC ≥ 4 zajętymi węzłami chłonnyymi) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, kraje europejskie, Australia i inne wyznaczone kraje). Do badania kwalifikowali się pacjenci po usunięciu węzłów chłonnych i radioterapii (jeżeli była wskazana) w okresie 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjenci z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej. Nie kwalifikowano również pacjentów z grubym pierwotnym czerniakiem bez dowodów zajęcia węzłów chłonnych, których wcześniej leczono nieoperacyjnie lub przy użyciu interferonu. Wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki pembrolizumabu przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 6 miesięcy od 3. do 5. roku badania, a potem co rok.

Charakterystyka wyjściowa 1019 pacjentów była następująca: mediana wieku 54 lata (25% osób w wieku 65 lat lub starszych); 62% mężczyzn; oraz wynik stanu sprawności w skali ECOG – 0 (94%) i 1 (6%). Stopień IIIA stwierdzono u 16% pacjentów; IIIB – u 46%; IIIC (1-3 zajętych węzłów chłonnych) – u 18%, a IIIC (≥ 4 zajęte węzły chłonne) – u 20%; z kolei u 50% stwierdzono mutację genu BRAF V600, a u 44% – mutację genu BRAF typu dzikiego. Ekspresję PD-L1 sprawdzono w sposób retrospektywny w teście immunohistochemicznym z przeciwciałem 22C3 anti-PD-L1. U 84% pacjentów stwierdzono czerniaka z ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1 w ≥ 1% komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza). Ten sam system oceny zastosowano w przypadku czerniaka z przerzutami (wynik testu MEL). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były, oceniane przez badacza, czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (ang. RFS, recurrence-free survival) w całej populacji oraz u pacjentów z nowotworem z ekspresją PD-L1, przy czym RFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Wyniki skuteczności oparte na dodatkowych 7 miesiącach obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej i na rycinie 1.

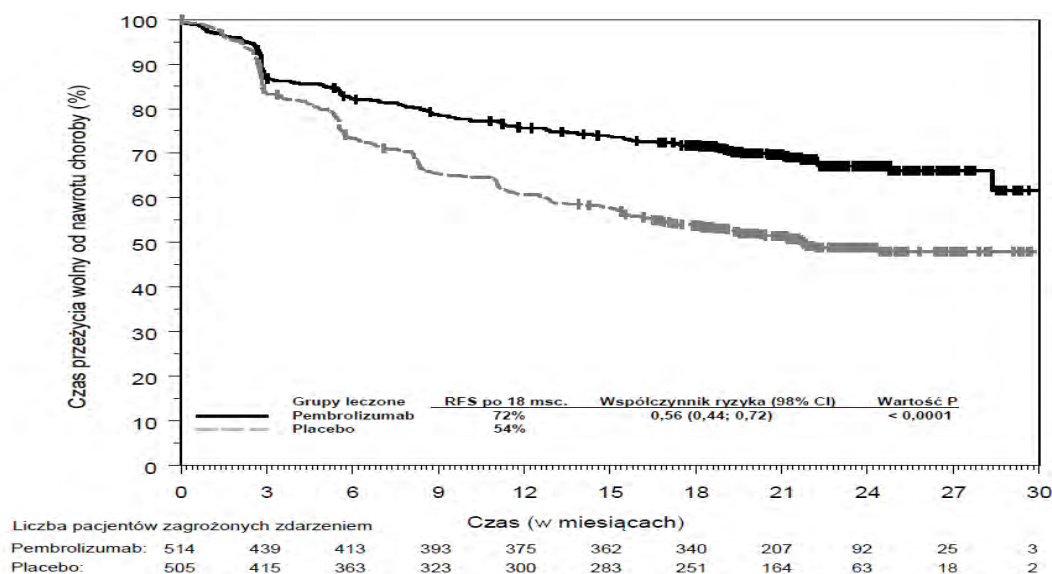
Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-054

Punkt końcowy	KEYTRUDA 200 mg co 3 tygodnie n=514	Placebo n=505
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	158 (31%)	246 (49%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NR	21,7 (17,1; NR)
Współczynnik ryzyka* (98% CI)	0,56 (0,44; 0,72)	
Wartość p (stratyfikowany test Log rank)	< 0,0001	
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby w 6 miesiącu		
Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby	82%	73%
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby w 12 miesiącu		
Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby	76%	61%
Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby w 18 miesiącu		
Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby	72%	54%

* Na podstawie stratyf kowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa; NR = nie uzyskano

Do badania KEYNOTE-054 włączono pacjentów zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji AJCC, natomiast analizę podgrup RFS według 8. wydania tej klasyfikacji wykonano po zgłoszeniu wyników badania dotyczących tego parametru. W całej populacji w zależności od usuniętego czerniaka stopnia III według 7. wydania klasyfikacji AJCC wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo. Pacjenci z czerniakiem stopnia IIIA wg 8. wydania klasyfikacji AJCC mają lepsze rokowanie niż pacjenci z czerniakiem tego samego stopnia wg 7. wydania tej klasyfikacji. Przy użyciu 8. wydania klasyfikacji AJCC stopień zaawansowania czerniaka określono jako IIIA u łącznie 82 pacjentów; 42 z nich otrzymywało pembrolizumab a 40 – placebo; łącznie zgłoszono 13 zdarzeń RFS; 6 w grupie leczonej pembrolizumabem i 7 w grupie otrzymującej placebo. Dane dotyczące pacjentów z czerniakiem stopnia IIIA według 8. wydania klasyfikacji AJCC w czasie omawianej analizy RFS są ograniczone.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Choć analiza populacji pacjentów z nowotworem z ekspresją PD-L1 była równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym, przeprowadzono uprzednio określone analizy podgrup pacjentów bez ekspresji PD-L1, z mutacją genu BRAF lub bez mutacji genu BRAF. W Tabeli 11 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z podziałem na ekspresję PD-L1 i występowanie mutacji genu BRAF.

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności otrzymane w badaniu KEYNOTE-054, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 i statusu mutacji BRAF

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie	Placebo	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie	Placebo
	Pozytywny status PD-L1		Negatywny status PD-L1	
	n=428	n=425	n=59	n=57
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby* (95% CI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w 6 miesiącu	84%	75%	81%	64%
	Pozytywny status mutacji BRAF		Negatywny status mutacji BRAF	
	n=245	n=262	n=233	n=214
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby* (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w 6 miesiącu	83%	73%	80%	72%

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib):

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

Efektywność kliniczna w ocenianym wskazaniu na podstawie ChPL Tafinlar / Mekinist:

Badanie BRF115532 (COMBI-AD)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600 E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę) lub dwa placebo przez okres 12 miesięcy. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja czerniaka z radykalną limfadenektomią w ciągu 12 tygodni poprzedzających randomizację. Wcześniejsze stosowanie wszelkiego układowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym radioterapii nie było dozwolone. Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym

w wywiadzie spełniali kryteria włączenia, o ile choroba nie występowała u nich przez co najmniej 5 lat. Pacjenci z nowotworami złośliwymi z potwierdzoną obecnością aktywujących mutacji RAS nie spełniali kryteriów włączenia. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem obecności mutacji BRAF (V600E lub V600K) i stadium zaawansowania choroby przed zabiegiem chirurgicznym (w zależności od podstopnia w ramach III stadium zaawansowania, wskazującego na różny poziom zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkość i owrzodzenie guza pierwotnego) korzystając z 7. edycji systemu klasyfikacji czerniaka wg Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Radiologicznej oceny guza dokonywano co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy, do stwierdzenia pierwszego nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS; najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy), czas bez nawrotów (FFR) i przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS).

Łącznie 870 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia skojarzonego (n=438) i do grupy placebo (n=432). Większość pacjentów była rasy białej (99%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 51 lat (18% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). Do badania włączono pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją; u 18% z tych pacjentów występowało zajęcie węzłów stwierdzone wyłącznie w badaniu mikroskopowym i brak owrzodzenia w guzie pierwotnym. U większości pacjentów występowała mutacja BRAF V600E (91%). Mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Wyniki pierwotnej analizy RFS przedstawiono w Tabeli 13. Badanie wykazało statystycznie znamiennej różnicę w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego RFS występującą między grupami terapeutycznymi, mediana RFS wyniosła 16,6 miesiąca w grupie placebo, a w grupie leczenia skojarzonego nie została jeszcze osiągnięta (HR: 0,47; 95% przedział ufności: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Obserwowana korzyść w odniesieniu do RFS była konsekwentnie wykazywana we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć i rasę. Wyniki były również spójne w odniesieniu do czynników stratyfikacji obejmujących stadium choroby i typ mutacji BRAF V600.

Tabela 13. Wyniki dotyczące RFS w ocenie badacza w badaniu BR115532 (COMBI-AD)

Parametr RFS	Dabrafenib + Trametynib N=438	Placebo N=432
Liczba zdarzeń, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Nawrót	163 (37%)	247 (57%)
Nawrót z przerzutem odległym	103 (24%)	133 (31%)
Zgon	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (miesiące)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Współczynnik ryzyka ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39, 0,58)
wartość p ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
Wskaźnik 1-roczny (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Wskaźnik 2-letni (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Wskaźnik 3-letni (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

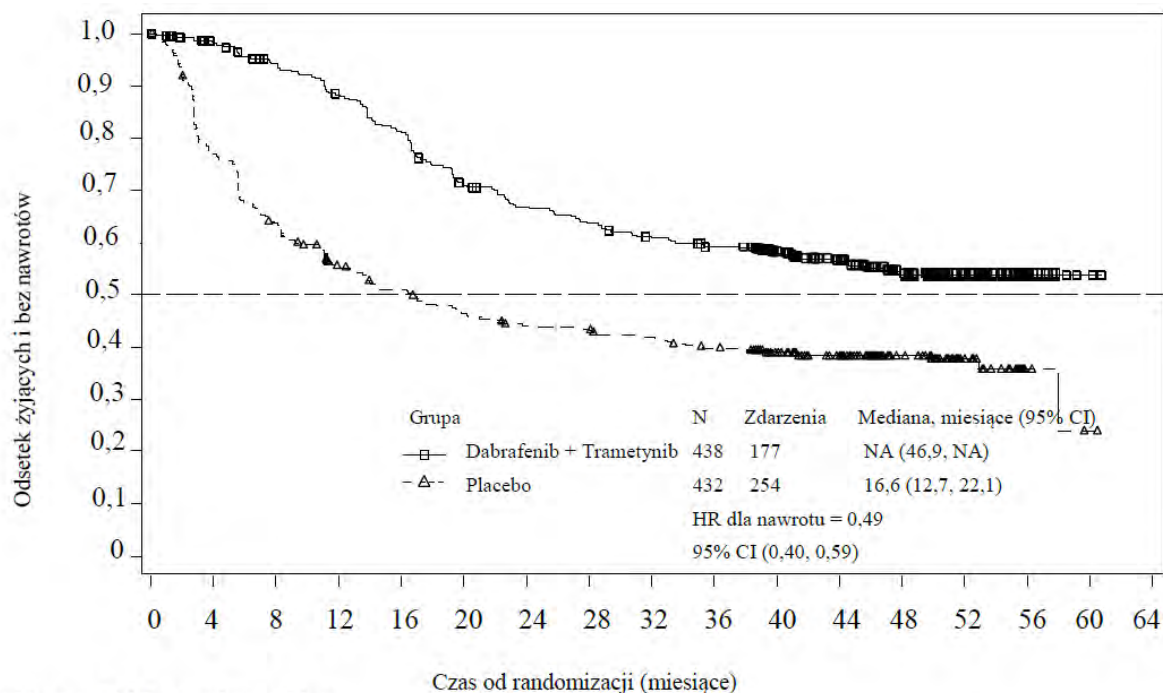
^[1] Współczynnik ryzyka otrzymywano ze stratyfikowanego modelu Pike'a.

^[2] Wartość p otrzymywano z dwustronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang (czynnikami stratyfikacji były stadium choroby – IIIA w por. z IIIB w por. z IIIC – i typ mutacji BRAF V600 -V600E w por. z V600K)

NE = niemożliwe do oszacowania

Na podstawie zaktualizowanych danych przy dodatkowej 10 miesięcznej obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy (minimalna 40 miesięczna obserwacja), korzyść w odniesieniu do RFS została utrzymana przy oszacowanym HR of 0,49 [95% CI: (0,40, 0,59)] (Rycina 2).

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu BRF115532 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT), zaktualizowane wyniki)



Subjects at Risk Pacjenci z ryzykiem

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Dabrafenib + Trametytib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Na podstawie 153 zdarzeń (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zdarzeń OS, szacowany współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; $p=0,0006$). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50; $p=0,000019$). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametytibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametytibem w dawce 2 mg raz na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, MEK115306 (VOMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) dabrafenibu w skojarzeniu z trametytibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii niwolumabem stosowanym jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z czerniakiem w III stadium po całkowitej resekcji została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – oceniane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym dla leku Opdivo (niwolumab).

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie opinie - Prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie oraz Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymane opinie przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Opinia eksperta – relacja korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
<p>Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii</p>	<p>„Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych i zmniejszająca istotnie nawroty chorego, dobrze tolerowana (...). Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20% (poprzez porównanie z placebo/obserwacją). Toksyczność terapii jest znana i akceptowalna.”</p>	<p>„Proporcja korzyści i ryzyka uzasadnia stosowanie immunoterapii niwolumabem w przedmiotowym wskazaniu.”</p>

8. Konkurencyjność cenowa

Założono, że czas trwania terapii to 3 miesiące lub 1 rok (12 miesięcy). Masa ciała pacjenta wynosi 80 kg. Dodatkowo założono, że terapia trwa przez cały analizowany okres czasu (nie występują przesłanki do wcześniejszego zakończenia terapii adjuwantowej). Nie uwzględniono kosztów podania leków. Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto na podstawie ChPL. Ceny leków uwzględniono na podstawie najbardziej aktualnych danych DGL (październik 2018r.) oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. W przypadku ocenianego leku uwzględniono dodatkowo cenę leku z wniosku MZ. Poniżej przedstawiono uwzględnione w szacunkach dawkowanie oraz zużycie i koszty leków.

Dawkowanie poszczególnych leków dla terapii adjuwantowej, na podstawie ChPL:

- **Opdivo (niwolumab)**
Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.
W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.
- **Keytruda (pembrolizumab)**
Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.
- **Tafinlar+Mekinist (dabrafenib+trametynib) - tylko pacjenci z mutacją genu BRAF**
Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.
W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

W poniższych tabelach przedstawiono uwzględnione w obliczeniach ceny poszczególnych produktów leczniczych oraz ich zużycie.

Tabela 15. Ceny leków uwzględnione w szacunkach Agencji, koszt za 1 mg substancji czynnej

Produkt leczniczy	Opdivo	Keytruda	Tafinlar	Mekinist
Koszt za 1 mg	Koszt na podstawie wniosku MZ: ██████████* Koszt na podstawie DGL **: 41,16 PLN Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ: 67,08 PLN	Koszt na podstawie DGL **: 69,18 PLN Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ: 169,00 PLN	Koszt na podstawie DGL **: 2,78 PLN Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ: 3,85 PLN	Koszt na podstawie DGL **: 87,18 PLN Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ: 436,59 PLN

* - obliczone na podstawie ceny netto z uwzględnieniem 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej; ** - obliczone na podstawie komun katy DGL za październik 2018r., średnia ważona liczbą zrefundowanych mg substancji czynnej w okresie 01-10.2018r. W przypadku leku Keytruda uwzględniono tylko opakowanie 4 ml a 25mg/ml.

Tabela 16. Liczba dawek oraz liczba zużytych mg poszczególnych produktów leczniczych

Produkt leczniczy	Liczba dawek na 3 miesiące	Liczba dawek na rok	Liczba mg na 3 miesiące	Liczba mg na rok
Opdivo	7	27	1 680	6 480
Keytruda	5	18	1 000	3 600
Tafinlar	91	365	27 300	109 500
Mekinist	91	365	182	730

Poniżej przedstawiono oszacowane koszty terapii poszczególnymi lekami dla okresu terapii wynoszącego 3 miesiące oraz 1 rok.

Tabela 17. Koszty 3-miesięcznej oraz rocznej terapii poszczególnymi lekami

Produkt leczniczy	Koszt 3-miesięcznej terapii	Koszt rocznej terapii
Opdivo (RDTL)	██████████	██████████
Opdivo (DGL)	69 146,57 PLN	266 708,19 PLN
Opdivo (Obw. MZ)	112 699,44 PLN	434 697,84 PLN
Keytruda (DGL)	69 181,40 PLN	249 053,04 PLN
Keytruda (Obw. MZ)	168 995,20 PLN	608 382,72 PLN
Mekinist + Tafinlar (DGL)	91 724,92 PLN	367 907,66 PLN
Mekinist + Tafinlar (Obw. MZ)	184 494,96 PLN	740 007,26 PLN

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem Opdivo, dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 80 kg, wynoszą około ██████████. PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ. Uwzględniając cenę po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ koszty wynoszą odpowiednio około 69 tys. PLN i 113 tys. PLN.

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem Keytruda, uwzględniając cenę po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ wynoszą odpowiednio około 75 tys. PLN i 169 tys. PLN.

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekami Mekinist+Tafinlar, uwzględniając ceny po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ wynoszą odpowiednio około 92 tys. PLN i 184 tys. PLN.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Według opinii Prof. dr hab. med. Piotra Rutkowskiego populacja docelowa może liczyć 500 pacjentów rocznie, natomiast według Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego populacja docelowa to około 400-450 pacjentów rocznie.

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale 9 „Konkurencyjność cenowa”, na podstawie komunikatu DGL. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość		
	niwolumab	pembrolizumab	dabrafenib + trametyn b
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 400	27,66 mln PLN	27,67 mln PLN	36,69 mln PLN
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 500	34,57 mln PLN	34,59 mln PLN	45,86 mln PLN
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 400	106,68 mln PLN	99,62 mln PLN	147,16 mln PLN
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 500	133,35 mln PLN	124,53 mln PLN	183,95 mln PLN

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii adjuwantowej niwolumabem może wynieść od około 27,66 mln PLN (400 pacjentów rocznie) do około 34,57 mln PLN (500 pacjentów rocznie) dla 3-miesięcznej terapii oraz od około 106,68 mln PLN do około 133,35 mln PLN dla rocznej terapii.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- <http://kce.fgov.be>,
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- <http://www.dynamed.com>,
- www.guideline.gov.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14-15 lutego 2019 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 1 dokument polski oraz 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji (ang. malignant melanoma of skin). Zlecenie skupia się na leczeniu adjuwantowym, dlatego opisane niżej rekomendacje dotyczą jedynie terapii związanych z tym zagadnieniem. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Wszystkie rekomendacje oprócz jednej NICE 2015 wymieniają niwolumab jako uzupełniająca opcja leczenia. Być może wytyczne NICE 2015 nie wyszczególniły niwolumabu ze względu na datę publikacji tych dokumentów. Najnowsze rekomendacje ekspertów polskich (Stanowisko ekspertów 2017) wyszczególniło ostatnio opublikowane wyniki badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków. Wniosek z badania był taki, że niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza okazała się kombinacja tych leków. Takie wnioski są zawarte także w innych odnalezionych rekomendacjach m.in. NCCN 2019, czy ESMO 2015. Jednak rekomendacje polskie nie ma zawierają jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2019 zalecają najbardziej aktualne opcje leczenia uzupełniającego (adjuwantowego): niwolumab, pembrolizumab, dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub obserwacją pacjenta. Rekomendacje wyszczególniają także adjuwantową radioterapię dla pacjentów po całkowitej resekcji w III stadium czerniaka jako opcję leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące terapii uzupełniającej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.</p> <p>Aktualnie brak jest rekomendacji zawierających praktykę kliniczną wykorzystania terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w tym limfadenektomii. Adjuwantową radioterapię można rozważyć w przypadku określonych sytuacji. Wyniki z ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę wskaźnów przeżycia po adjuwantowej immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego skojarzona terapia z inhibitorami BRAF i MEK. [IB]</p> <p>Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN a-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność, zastosowanie leku powinno być zindywidualizowane [II, B].</p> <p>W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii [II, B].</p>

	<p>Badanie randomizowane wykazało, że pacjenci z czerniakiem w stadium IIIB, IIIC i IV po limfadenektomii, którzy otrzymywali niwolumab uzyskiwali zwiększone o 10% roczne przeżycie wolne od choroby i niższą toksyczność w porównaniu do terapii ipilimumabem. [IB]</p> <p>Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafen bem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV.</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym. W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH) — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji.</p> <p>Dakarbazyne to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (objektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące) [</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Immunoterapia</p> <p>Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii — znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. W ostatnio opublikowanych wynikach badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza okazała się kombinacja tych leków (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca).</p> <p>Wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były również lepsze przy obecności mutacji BRAF, jednak w całej grupie chorych poprawa przeżyć po 3 latach dla leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią niwolumabem wyniosła jedynie 6%: 58% vs. 52%.</p> <p>W świetle wyników wyżej wymienionych badań ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anti-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii [I, A], problem terapii skojarzonej z anti-CTLA-4 wymaga dalszych badań.</p>
<p>EDF/EADO/ EORTC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</p> <p>Brak jest ustalonej roli uzupełniającej (adjuwantowej) radioterapii węzłów chłonnych po wycięciu pierwotnego czerniaka. Można rozważyć adjuwantową radioterapię po limfadenektomii u pacjentów wysokiego ryzyka, aby poprawić kontrolę w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.</p> <p>Jeśli usunięcie węzłów chłonnych nie było całkowite lub węzły z przerzutami są nieoperacyjne, radioterapia regionalnych węzłów chłonnych może być wskazana. Jednakże, korzyść z takiego leczenia nie jest udowodniona z wyjątkiem łagodzenia objawów.</p> <p>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</p> <p>Nie ma wskazania do stosowania adjuwantowej, układowej chemioterapii w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Chorym w stadium II lub III czerniaka można zaproponować leczenie interferonem alfa w ramach terapii adjuwantowej, ponieważ terapia ta zwiększa przeżycie bez progresji, aczkolwiek jej wpływ na przeżycie całkowite nie jest jasny. Toksyczność tej terapii jest jednak znacząca.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na rejestrację ipilimumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z III stadium czerniaka w USA i trwający proces rejestracyjny w Europie oraz na trwające badania dotyczące stosowania przeciwciał PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz inhibitorów BRAF/MEK (wemurafenibu w monoterapii lub terapii dabrafen bem i trametynibem).</p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p>Pacjenci z wyciętym czerniakiem stopnia III powinni być poddani ocenie możliwości zastosowania terapii adjuwantowej interferonem [II, B].</p> <p>W ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) choroby miejscowej pegylowany interferon alfa może być rekomendowany, jeśli dany pacjent dobrze toleruje ten lek, z zastrzeżeniem, że oczekiwane są wyniki prospektywnych badań randomizowanych [II, B].</p> <p>Analizy podgrup sugerują, że pacjenci z mikroskopowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i/lub owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka mogą najbardziej skorzystać z leczenia adjuwantowego interferonem. Pacjentów z czerniakiem stopnia IIB lub wyższym, należy zachęcić do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Pooperacyjna radioterapia w leczeniu choroby miejscowej powinna być rozważana w przypadkach: niewystarczających marginesów resekcji czerniaka płamistego, w resekcji R1 czerniaka (gdy operacja nie jest wystarczająca) lub po resekcji guza o dużej masie [III, B].</p> <p>Pacjenci z przerzutami czerniaka powinni mieć badany guz pod kątem wykrycia mutacji BRAF-V600. Opcje leczenia w pierwszej i drugiej linii to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała PD-1 (pembrolizumab, niwolumab), • ipilimumab, • anti-CTLA-4 dla wszystkich pacjentów,

	<ul style="list-style-type: none"> • a inhibitory BRAF/MEK dla pacjentów z mutacją BRAF. [II, B] <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikiem, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p><u>Leczenie czerniaka w stadium III</u></p> <p>Należy rozważyć limfadenektomię u pacjentów, u których biopsja węzłów chłonnych wykazuje m kropczakowate przerzuty.</p> <p>W stadium IIIA czerniaka nie jest rekomendowana radioterapia adjuwantowa.</p> <p>W stadium IIIB lub IIIC czerniaka nie jest rekomendowana radioterapia adjuwantowa, chyba że oszacowane zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych.</p> <p>Pacjentów z nowo zdiagnozowanymi lub progresywnymi przerzutami in-transit należy skierować do specjalistycznego zespołu multidyscyplinarnego raka skóry (SSMDT - specialist skin cancer multidisciplinary team).</p> <p>Jeśli konieczne jest leczenie paliatywne w przypadku przerzutów in-transit, należy rozważyć chirurgię paliatywną jako pierwszą możliwość, jeśli operacja jest wykonalna.</p> <p>Jeżeli zabiegi paliatywne nie są możliwe dla osób z przerzutami in-transit, należy rozważyć następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia systemowa • izolowana infuzja kończyn • izolowana perfuzja kończyn • radioterapia • elektrochemioterapia zgodnie z wytycznymi postępowania interwencyjnego NICE • laser CO2 • środek stosowany miejscowo, taki jak imikwimod
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w adjuwantowej terapii u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami</p> <p>Niwolumab jest rekomendowaną terapią w ramach jako opcja leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami. Niwolumab zaleca się jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement (m.in.: czerniak stopnia III lub IV zgodnie z 8 edycją AJCC).</p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania.</p> <p>Należy rozważyć adjuwantową radioterapię dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium czerniaka IIIB i IIIC po rozpatrzeniu ryzyka nawrotu miejscowego oraz korzyści i ryzyka związanego z radioterapią, w tym wystąpienia znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Uzupełniający interferon nie powinien być stosowany u pacjentów w stadium II i III (AJCC) poza warunkami badania klinicznego (R).</p> <p>Obecnie trwają dobrze zaprojektowane badania nad adjuwantową immunoterapią (w tym ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab).</p> <p><i>Symbolem R oznaczono 'silne' rekomendacje interwencji, które 'powinny'/'nie powinny' być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u zdecydowanej większości pacjentów. Symbolem R oznaczono również rekomendacje 'warunkowe', których zastosowanie powinno być 'rozważone' i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u większości pacjentów. W tym przypadku wybór interwencji będzie najprawdopodobniej różnił się w zależności od wartości i preferencji pacjenta i powinien być z nim omówiony.</i></p>
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Wszystkim pacjentom w stadium III czerniaka zaleca się opcje terapii pooperacyjnych, w tym możliwość udziału w badaniach klinicznych i obserwacji. U pacjentów po całkowitej resekcji w stadium III czerniaka, dodatkowe opcje leczenia pooperacyjnego mogą zawierać: wysokie dawki lub pegylowany interferon, biochemioterapię lub wysokie dawki ipilimumabu. Wybór terapii uzupełniającej zależy od wielu czynników, w tym preferencji pacjenta, jego wieku, chorób współistniejących oraz ryzyka nawrotu.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego zalecanym leczeniem podstawowym jest obserwacja ultrasonograficznej węzłów chłonnych lub całkowite usunięcie węzłów. Zaleca się również leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji, <p>przy czym zalecenia te zakwalifikowano jako kategorii 1 w przypadkach: dabrafenibu/trametynibu i pembrolizumabu u pacjentów w stadium IIIA (AJCC siódma edycja) z przerzutami do węzłów chłonnych >1 mm i u pacjentów w stadium IIIB/C oraz dla niwolumabu u pacjentów w stadium IIIB/C choroby.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych oprócz leczenia podstawowego (całkowite usunięcie węzła chłonnego) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie lokoregionalne: należy rozważyć radioterapię u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka m.in. pod względem lokalizacji, rozmiaru i liczby zajętych węzłów [kategoria 2B] i/lub • leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> o niwolumabu [kategoria 1] lub o pembrolizumabu [kategoria 1] lub o dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] lub o obserwacji. <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego lub mikroskopowego rozpoznania przerzutów satelitarnych lub tranzytowych po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji. <p>Wytuczne wyszczególniają, iż w przypadku pacjentów z dalszymi przerzutami, ale są one miejscowo ograniczone to rekomenduje się resekcję. Następnie u pacjentów po resekcji, u których brak jest przesłanek świadczących o chorobie zaleca się terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabem lub • pembrolizumabem lub • ipilimumabem w wysokich dawkach, gdy wcześniej było stosowane przeciwciało anti-PD-1 lub • obserwację pacjenta. <p>W przypadku choroby resztkowej po resekcji należy rozpocząć leczenie jak w rozprzestrzenionym czerniaku, tzn. w przypadku przerzutów do mózgu należy rozważyć radioterapię lub resekcję paliatywną z/lub bez adjuwantowej radioterapii. W przypadku braku przerzutów do mózgu możliwe opcje leczenia to: terapia systemowa lub przeszłona iniekcja T-VEC lub należy rozważyć resekcję paliatywną i/lub radioterapię lub najlepszą terapię wspomagającą/paliatywną.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
--	--

Tabela 20. Opinia ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Interwencje stosowane obecnie	„Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Jednak rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIC-IV nawet po doszczętnej resekcji zmian jest związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Dotychczas podstawową opcją po leczeniu chirurgicznym była jedynie obserwacja lub uzupełniająca radioterapia, przy czym ta ostatnia opcja nie wpływała na poprawę przeżyć chorych i pogarszała ich jakość życia.”	„Obecne postępowanie pooperacyjne u chorych na czerniaki skóry w III stopniu zaawansowania polega – w zależności od sytuacji klinicznej – na obserwacji lub uzupełniającej radioterapii. Ryzyko nawrotu choroby w przedmiotowej sytuacji jest duże, a radioterapia pooperacyjna nie poprawia czasu przeżycia całkowitego.”
Interwencje najtańsze	„Czynna obserwacja co 3 miesiące z badaniami obrazowymi.”	„Najtańszą – obecnie – technologią stosowaną w przedmiotowym wskazaniu jest obserwacja (w tym badania obrazowe).”

<p>Interwencje najskuteczniejsze</p>	<p>„Najskuteczniejszą terapią w tej populacji jest zastosowanie leczenia uzupełniającego immunoterapią anti-PD-1 niwolumabem lub pembrolizumabem przez rok.</p> <p>Niwolumab w badaniu z losowym doбором (CheckMate 238) u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po roku leczenia 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (18-miesięczne RFS: 65% vs 53%). Jest to jedyne badanie, gdzie włączono również chorych po resekcji przerzutów odległych. Wykazano również poprawę przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DMFS — distant metastases free survival; HR 0,73). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 lub 4 raportowano u 14,4% chorych otrzymujących niwolumab w porównaniu z 45,9% w grupie leczonej ipilimumabem. Zaktualizowane dane z 2018 roku przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym przez rok niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji BRAF w odniesieniu do RFS (HR 0,66) i DMFS (HR 0,76). Niwolumab jest obecnie zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Wcześniej wykazano, że komparator zastosowany w tym badaniu, czyli ipilimumab wykazuje w leczeniu uzupełniającym poprawę przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od nawrotu choroby, więc niwolumab poprzez porównanie z ipilimumabem wykazuje jeszcze większą skuteczność w zapobieganiu nawrotowi choroby w leczeniu uzupełniającym przy bardzo dobrej tolerancji (i znacznie mniejszej toksyczności niż ipilimumab). W 2015 roku opublikowane zostały wstępne wyniki badania nad zastosowaniem leczenia uzupełniającego przeciwciałem anti-CTLA-4 (ipilimumabem) po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (stopień III). Do badania włączono 951 chorych, których przydzielono w sposób losowy do grupy przyjmującej ipilimumab w wysokiej dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie, a następnie co 3 miesiące do 3 lat (n = 476) lub placebo (n = 476). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2,7 roku stwierdzono 234 zdarzenia w odniesieniu do RFS w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu z 294 w grupie przyjmującej placebo; mediana RFS wyniosła odpowiednio 26,1 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca (p = 0,0013). Poprawa RFS dotyczyła chorych zarówno z makro-, jak i z mikroprzerzutami (definicje wg wówczas obowiązującej 7. rewizji klasyfikacji TNM) do węzłów chłonnych, efekt leczenia uzupełniającego był istotniejszy przy owrzodzeniu ogniska pierwotnego. W grupie leczonej ipilimumabem u 54% chorych wystąpiły działania niepożądane w 3–4 stopniu toksyczności w porównaniu z 25% w grupie przyjmującej placebo. Wyniki tego badania przedstawione w 2016 roku przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 5,3 roku wskazują na istotną poprawę przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego ipilimumabem w wysokich dawkach zarówno w odniesieniu do RFS, jak i przeżyć wolnych od przerzutów odległych oraz przeżyć całkowitych (OS). Odsetek 5-letnich OS w grupie otrzymującej ipilimumab wyniósł 65,4% w porównaniu z 54,4% w grupie z placebo (iloraz hazardu dla zgonu 0,72, 95,1% CI 0,58–0,88; p = 0,001). Wyniki wstępne kolejnego badania E1609 wykazały podobną skuteczność mniejszej dawki ipilimumabu (3 mg/kg) przy mniejszej toksyczności. Badanie EORTC 18071 doprowadziło do rejestracji ipilimumabu w Stanach Zjednoczonych w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jednak praktyczne zastosowanie tej terapii jest ograniczone z powodu jej wysokiej toksyczności i korzystniejszych wyników badań z przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz inhibitorami kinaz.</p>	<p>„Najskuteczniejszą technologią, która może być stosowana w przedmiotowym wskazaniu jest uzupełniająca immunoterapia (niwolumab lub pembrolizumab). Immunoterapia uzupełniająca powinna być stosowana przez 12 miesięcy.</p> <p>Niwolumab (monoklonalne przeciwciało anti-PD1 – w przedmiotowym wskazaniu – został oceniony wobec ipilimumabu (monoklonalne przeciwciało anti-CTLA4) w ramach badania z losowym doбором (CheckMate 238) u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC i IV. Uzyskano poprawę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do ipilimumabu wynoszącą 12% (65% wobec 53%) przy mniejszej toksyczności (niepożądane działania w stopniu 3. lub 4. – odpowiednio – 14% wobec 46%) oraz poprawę czasu przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych (zmniejszenie ryzyka o 27%). Korzyści były niezależne od stopnia ekspresji PD-L1 i stanu genu BRAF. Niwolumab jest obecnie zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Unii Europejskiej.”</p>
---	--	--

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
	<p>Wyniki badania Keynote-054/EORTC 1325 na 1019 chorych wskazują również na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem przez rok w porównaniu z placebo w grupie chorych w resekcyjnym stopniu III o większym ryzyku (IIIA o wiekości m kropperzutu > 1 mm, IIIB i IIIC). Jest to również terapia zarejestrowana.</p> <p>Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametyn b em w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wiekości przerzutu >1 mm, IIIB/C; według klasyfikacji AJCC wersja 7) wykazało poprawę RFS (HR 0,47), DMFS (HR 0,51; 91% vs 70% po roku, 77% vs 60% po 2 latach i 71% vs 57% po 3 latach) i OS (HR 0,57) w stosunku do placebo. Korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53). Ponadto przedstawiono również model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate), który wynosi w tym przypadku aż 17%. Jest to również opcja zarejestrowana do terapii (ale ograniczona tylko do obecności mutacji BRAF) i rekomendowana przez zalecenia polskie i międzynarodowe."</p>	
Interwencje rekomendowane	<p>„Leczenie uzupełniające za pomocą lub immunoterapii anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) lub leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (dabrafen b em z trametynibem – tylko dla populacji z obecnością mutacji BRAF) jest nowym standardem po resekcji czerniaków zagrożonym wysokim ryzykiem nawrotu choroby (stopnie resekcyjne IIIA–IV) zgodnie z zaleceniami amerykańskimi i polskimi.”</p>	<p>„Wytyczne międzynarodowe i polskie zalecają stosowanie w przedmiotowym wskazaniu uzupełniającej immunoterapii pooperacyjnej jednym z leków anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab).”</p>

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako technologię alternatywną przyjęto obserwację / brak aktywnego leczenia (placebo). Wybór ten zgodny jest z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz ze względu na rejestrację w UE w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji pembrolizumabu oraz daratumumabu z trametynibem (tylko u pacjentów z mutacją BRAF) powyższe leki uznano za komparatory dodatkowe. Ipilimumab pominięto jako komparator ze względu na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej, warto jednak zauważyć, że jest on zarejestrowany w tym wskazaniu w USA.

11. Opinie ekspertów

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawa dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie opinie - Prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie oraz Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymane opinie przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Opinia ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Skuteczność praktyczna	„Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych i zmniejszająca istotnie nawroty chorego, dobrze tolerowana (...). Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20% (poprzez porównanie z placebo/obserwacją).”	„Uzupełniająca immunoterapia pooperacyjna – stosowana w przedmiotowym wskazaniu – zwiększa wskaźnik wyleczeń o około 20% w porównaniu w wyłączną obserwacją (korzyści w zakresie innych wskaźników – punkt „technologia najskuteczniejsza”).”
Rokowanie	„Przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Zastosowanie leczenia uzupełniającego poprawia te odsetki o około 20%.”	„Rokowanie chorych na czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania jest niekorzystne – przeżycia 5-letnie wynoszą od 30% do 60% w zależności od konfiguracji cech decydujących o stopniu zaawansowania nowotworu.”
Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby	„Zgon i nawrót choroby pod postacią przerzutów odległych.”	„Najbardziej poważnym następstwem choroby w przypadku czerniaków skóry w III stopniu zaawansowania jest wystąpienie przerzutów odległych i zgon.”
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Jest to terapia poprawiająca odsetek wyleczeń chorych i zmniejszająca istotnie nawroty chorego, dobrze tolerowana (...). Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20% (poprzez porównanie z placebo/obserwacją). Toksyczność terapii jest znana i akceptowalna.”	„Proporcja korzyści i ryzyka uzasadnia stosowanie immunoterapii niwolumabem w przedmiotowym wskazaniu.”

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Coens 2017	Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bottomley A, Kotapati S, de Pril V, Testori A, Eggermont AM. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Mar;18(3):393-403. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30015-3. Epub 2017 Feb 3.
Eggermont 2015a	Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. Epub 2016 Oct 7.
Eggermont 2015	Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Jun;16(6):e262. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jun;17(6):e223.
Weber 2017	Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
Weber 2018	Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). <i>Oncology</i> 36, no. 15_suppl:9502
Toor 2019	Toor K, Middleton M, R, Jansen, K, et al., Comparative efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference:</i> 167, 2019.
Koruth 2019	Koruth, R, M, Sharma2, R, Kanters2, S, et al., Dabrafen b and Trametyrib combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference:</i> 126, 2019.
Shoushtari 2018	Shoushtari, Alexander Noor, et al. "Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as an adjuvant therapy for resected melanoma." (2018): 9593-9593.
Hemstock 2019	Hemstock M, Roskell N, Kotapati S, Moshyk A and Amadi A. Quality of life indirect treatment comparisons of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma. 15th International Congress of The Society for Melanoma Research. Manchester, England. 24-27 October 2018. https://www.societymelanomaresearch.org/docs/congress/congress_abstracts_2018.pdf
Hemstock 2019a	Hemstock M, Roskell N, Gooden K, Kotapati S and Amadi A. Evaluating the relative efficacy of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma using multiple methods of indirect treatment comparison. 15th International Congress of The Society for Melanoma Research. Manchester, England. 24-27 October 2018. https://www.societymelanomaresearch.org/docs/congress/congress_abstracts_2018.pdf
Batteson 2019	Batteson, R., et al. "PRM21-MODELLING SURVIVAL OF PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED ADVANCED MELANOMA WITH ADJUVANT TREATMENT OF NIVOLUMAB VERSUS OBSERVATION." <i>Value in Health</i> 21 (2018): S359.
Rekomendacje kliniczne	
EDF/EADO/ EORTC 2016	https://www.eado.org/medias/Content/Files/2016-Garbe-EurGuidlineMelanoma-EJC.pdf
ESMO 2015	https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 1.2019.
NICE 2015	https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/resources/nivolumab-for-adjuvant-treatment-of-completely-resected-melanoma-with-lymph-node-involvement-or-metastatic-disease-pdf-82607028591301
Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017	https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/56866/42764
SIGN 2017	https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf
Pozostałe publikacje	

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Mekinist	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Tafinlar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf
Szczeklik 2017	Gajewski P., Interna Szczeklik ka. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna.
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/resources/nivolumab-for-adjuvant-treatment-of-completely-resected-melanoma-with-lymph-node-involvement-or-metastatic-disease-pdf-82607028591301

13. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp nivolumab/	10378
#2	adjuvant therapy/ or *cancer adjuvant therapy/	64223
#3	nivolumab.af.	10807
#4	"bms 936558".af.	473
#5	bms936558.af.	1
#6	mdx1106.af.	3
#7	"mdx 1106".af.	307
#8	"ono 4538".af.	208
#9	ono4538.af.	1
#10	opdivo.af.	527
#11	MDX-1106.af.	307
#12	ono-4538.af.	208
#13	bms-936558.af.	473
#14	1 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	10909
#15	(adjuvant and (therapy or treatment or intervention)).af.	220961
#16	2 or 15	220961
#17	14 and 16	807
#18	melanoma.af.	167225
#19	melanoma*.af.	168891
#20	exp melanoma/	129712
#21	melanocarcinoma.af.	18
#22	naevocarcinoma.af.	0
#23	"pigmentary cancer".af.	0
#24	19 or 20 or 21	169236
#25	17 and 24	395

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Nivolumab"[Mesh]	1226
#2	nivolumab	3071
#3	"Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	37692
#4	((adjuvant and (therapy or treatment or intervention)))	241114
#5	((((adjuvant and (therapy or treatment or intervention)))) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]	241114
#6	"bms 936558"	24

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	bms936558	3071
#8	mdx1106	3071
#9	"mdx 1106"	4
#10	"ono 4538"	13
#11	ono4538	3071
#12	opdivo	3073
#13	MDX-1106	3071
#14	ono-4538	3071
#15	bms-936558	3078
#16	(((((("Nivolumab"[Mesh]) OR nivolumab) OR "bms 936558") OR bms936558) OR mdx1106) OR "mdx 1106") OR "ono 4538") OR ono4538) OR opdivo) OR MDX-1106) OR ono-4538) OR bms-936558	3080
#17	(((((("Nivolumab"[Mesh]) OR nivolumab) OR "bms 936558") OR bms936558) OR mdx1106) OR "mdx 1106") OR "ono 4538") OR ono4538) OR opdivo) OR MDX-1106) OR ono-4538) OR bms-936558)) AND (((adjuvant and (therapy or treatment or intervention)))) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh])	124
#18	"Melanoma"[Mesh]	89150
#19	melanoma*	126521
#20	melanocarcinoma	124665
#21	naevocarcinoma	124649
#22	"pigmentary cancer"	834
#23	((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*) OR melanocarcinoma) OR naevocarcinoma) OR "pigmentary cancer"	127236
#24	(((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*) OR melanocarcinoma) OR naevocarcinoma) OR "pigmentary cancer")) AND ((((((("Nivolumab"[Mesh]) OR nivolumab) OR "bms 936558") OR bms936558) OR mdx1106) OR "mdx 1106") OR "ono 4538") OR ono4538) OR opdivo) OR MDX-1106) OR ono-4538) OR bms-936558)) AND (((adjuvant and (therapy or treatment or intervention)))) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh])	66

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nivolumab	819
#2	"Bms 936558"	23
#3	Bms936558	1
#4	Mdx1106	3
#5	„mdx 1106"	6
#6	"ono 4538"	19
#7	ono4538	1
#8	opdivo	15
#9	MDX-1106	6
#10	Ono-4538	19
#11	Bms-936558	23
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	819
#13	MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees	3529
#14	Adjuvant and (therapy or treatment or intervention)	19199
#15	#13 or #14	19219

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	#12 and #15	69
#17	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1544
#18	Melanoma*	4312
#19	melanocarcinoma	0
#20	naevocarcinoma	1
#21	"pigmentary cancer"	0
#22	#17 or #18 or #20	4315
#23	#16 and #22	36