



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)

we wskazaniu:

leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji
(ICD-10: C43)

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

Nr: OT.422.15.2019

Data ukończenia: 6 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Sharp & Dohme B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Merck Sharp & Dohme B.V.).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	Brak danych
BRAF	Ludzki gen, który koduje białko B-Raf
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTLA	Antygen związany z cytotoksycznym limfocytom typu T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)
DAB	Dabrafenib
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMFS	Czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival)
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
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 z późn. zm.)
MEK	Kinaza białkowa aktywowana mitogenami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1)
PEMBR	Pembrolizumab
PLC	Placebo
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RFS	Przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse free survival)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRA	Trametynilb
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
UV	Ultrafiolet
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	15
6. Skuteczność kliniczna	16
6.1 Opis metodyki.....	16
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	18
6.3 Wyniki.....	18
6.1.3. Analiza skuteczności	18
7. Bezpieczeństwo stosowania	23
7.1.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	26
7.1.1.1. Niwolumab – wyniki badania CheckMate 238	26
7.1.1.2. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem – wyniki badania COMBI-AD29	26
7.1.2. Wyniki metaanalizy sieciowej	37
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	37
9. Konkurencyjność cenowa	39
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	41
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	42
12. Piśmiennictwo	47
13. Załączniki.....	48
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	48
13.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii pembrolizumabem	49

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

11.02.2019 r., znak pisma: PLD.46434.579.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiołka á 4 ml
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)

Uwaga:

W ramach uzupełnienia informacji nt. zlecenia otrzymano od MZ informację, że wskazanie dotyczy czerniaka w stopniu IIIC.

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:

██████████ / 3 miesiące (10 fiolek á 4 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak PLD.46434.579.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiołka á 4 ml, we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových.

Produkt leczniczy Keytruda był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach lecz na późniejszym etapie leczenia chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem: w 2015 r. w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43)” (pozytywna opinia Rady i Prezesa w ramach wspólnego programu lekowego) oraz w 2017 r. we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) (pozytywna opinia Rady i Prezesa).

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Do programu tego kwalifikują się pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium zaawansowania III (pacjenci nieoperacyjni) lub IV, nieleczeni wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka albo z nieskutecznym jednym leczeniem systemowym lub brakiem tolerancji niepozwalającym na kontynuację leczenia, przy czym za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. Jednocześnie w kryteriach kwalifikacji do terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w ramach rzeczonoego programu istnieje zapis o braku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Można zatem wnioskować, że w przypadku wydania zgody na refundację leku Keytruda w ocenianym wskazaniu w procedurze RDTL, pacjenci po całkowitej resekcji w III stadium zaawansowania, u których dojdzie do nawrotu choroby, nie będą spełniali kryteriów kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego ze względu na stosowanie przeciwciał anty-PD1 w ramach ocenianego aktualnie leczenia adjuwantowego. W tej sytuacji opcję dla pacjentów bez mutacji BRAF będzie stanowiła chemioterapia oraz leczenie ipilimumabem w ramach drugiej linii, natomiast w przypadku pacjentów z mutacją BRAF będzie można zastosować skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK w ramach obowiązującego programu lekowego (dabrafenib i trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem).

30 lipca 2018 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości (nr 198/2018) dotyczącą proponowanych przez Ministerstwo Zdrowia zmian do programu lekowego „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, u których zostanie zastosowane leczenie za pomocą anty-PD-1 w ramach terapii adjuwantowej.

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Podstawą rozpoznania czerniaka jest badanie podmiotowe i badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę. Do potwierdzenia rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz rokowania konieczne jest badanie histopatologiczne.

Zwykle w chwili rozpoznania czerniak ma charakter zmiany miejscowej. W miarę rozwoju nacieka coraz większe warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego, węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej – ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%.

W terapii czerniaka postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Zmianę usuwa się wraz odpowiednim marginesem. 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. W przypadku czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozlanego stosuje się izolowaną kończynową chemioterapię lub chemioterapię ogólnoustrojową. Znacznie skuteczniejszymi metodami są immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie. Stosuje się wówczas przeciwciała blokujące antygen CTLA-4 (ipilimumab), przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora (niwolumab i pembrolizumab) oraz leki selektywnie blokujące BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib).

Technologie alternatywne

W leczeniu czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji najnowsze wytyczne NCCN oraz NICE zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600. Dodatkowo NCCN wskazuje na możliwość stosowania wyłącznie obserwacji, co pokrywa się z postępowaniem alternatywnym w stosunku do terapii adjuwantowej pembrolizumabem wskazanej przez polskich ekspertów klinicznych.

Z uwagi, iż zlecenie MZ dotyczy RDTL należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. W związku z tym jako technologię alternatywną przyjęto obserwację (placebo).

Dodatkowo na terenie UE jako terapie adjuwantowe po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania zarejestrowane są niwolumab i terapia skojarzona dabrafenib/trametynib (u pacjentów z mutacją BRAF V600). Z tego względu powyższe leki przyjęto jako komparatory dodatkowe.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: randomizowane badanie Keynote-054 porównujące PEMBR vs PLC wśród dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Wyniki tego badania przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 15,1 mies.).

Do chwili sporządzania niniejszego raportu nie zostały opublikowane wyniki badania Keynote-054 dotyczące przeżycia całkowitego. Jakość życia w badaniu mierzono za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Wśród pacjentów stosujących PEMBR, w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC, wykazano nieznaczne pogorszenie wyniku globalnej oceny stanu zdrowia po zakończonym leczeniu (12 miesięcy) w porównaniu do wartości wyjściowej. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie i nie przekroczyła minimalnej istotnej klinicznie zmiany (5 pkt).

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Keynote-054 oceniano przeżycie bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse free survival), definiowane jako wystąpienie przerzutów lub zgonu pacjenta. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem było o 43% niższe niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, a wynik osiągnął istotność statystyczną. Podobne wyniki osiągnięto w subpopulacji pacjentów PD-L1 pozytywnych oraz z obecnością mutacji BRAF V600E lub V600K, gdzie ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu do PLC. Natomiast wśród pacjentów z niską ekspresją PD-L1, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne (Koruth 2019 i Toor 2019), przedstawiające wyniki metaanalizy sieciowej danych z badań RCT dotyczących leczenia adjuwantowego pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry. Wyniki przedstawione w tych abstraktach wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem, niwolumabem a terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem, odnośnie poprawy RFS przy założeniu stałej w czasie wartości HR. Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem wiązała się z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (DAEs, ang. discontinuations due to adverse events) w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem.

Bezpieczeństwo

W badaniu Keynote-054 odnotowano 1 zgon związany z leczeniem pembrolizumabem, natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema grupami odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów ogółem oraz zgonów związanych z leczeniem.

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia (RR=1,03, p=0,075), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse event) (RR=1,18, p<0,001) w porównaniu z grupą placebo. W grupie pembrolizumabu pacjenci statystycznie istotnie częściej rezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz TRAE w porównaniu z grupą placebo. Ponadto w badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,71, p<0,001), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) (RR=4,35, p<0,001) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo.

Wg ChPL Keytruda do działań niepożądanych dla pembrolizumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość tych działań niepożądanych była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Zgłaszano również występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksję.

W komunikacie bezpieczeństwa FDA ostrzega o zmniejszeniu przeżycia związanego ze stosowaniem leku Keytruda w monoterapii w badaniach klinicznych w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii i mieli niską ekspresję białka PD-L1.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Do obliczeń szacowanych wydatków płatnika publicznego wykorzystano ważone udziałami, ceny leku Keytruda oraz komparatorów obliczone na podstawie komunikatu DGL za okres od lipca do listopada 2018 roku.

Jako populację docelową (450 pacjentów) przyjęto średnią z szacunków ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach przygotowania raportu oceniającego stosowanie leku Opdivo we wskazaniu analogicznym do ocenianego.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące, koszt terapii pembrolizumabem dla płatnika publicznego wyniesie ok. 31,2 mln zł, natomiast koszt terapii niwolumabem ok. 30,7 mln zł. W przypadku gdy pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii pembrolizumabem wyniesie ok. 112,3 mln zł, a niwolumabem ok. 118,2 mln zł.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak PLD.46434.579.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiołka á 4 ml,

we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Keytruda był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach, na późniejszym etapie leczenia chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem.

W 2015 r. produkt leczniczy Keytruda był oceniany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43)”. Otrzymał wówczas negatywne rekomendacje zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji do finansowania w ramach nowego programu lekowego, jednak w obu przypadkach opiniowane pozytywnie było objęcie refundacją leku Keytruda w ramach wspólnego programu lekowego, obejmującego wszystkie ówczesnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Do programu tego kwalifikują się pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium zaawansowania III (pacjenci nieoperacyjni) lub IV, nieleczeni wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka albo z nieskutecznym jednym leczeniem systemowym lub brakiem tolerancji niepozwalającym na kontynuację leczenia, przy czym za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. Jednocześnie w kryteriach kwalifikacji do terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w ramach rzeczonoego programu istnieje zapis o braku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Można zatem wnioskować, że w przypadku wydania zgody na refundację leku Keytruda w ocenianym wskazaniu w procedurze RDTL, pacjenci po całkowitej resekcji w III stadium zaawansowania, u których dojdzie do nawrotu choroby, nie będą spełniali kryteriów kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego ze względu na stosowanie przeciwciał anty-PD1 w ramach ocenianego aktualnie leczenia adjuwantowego. W tej sytuacji opcję dla pacjentów bez mutacji BRAF będzie stanowiła chemioterapia oraz leczenie ipilimumabem w ramach drugiej linii, natomiast w przypadku pacjentów z mutacją BRAF będzie można zastosować skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK w ramach obowiązującego programu lekowego (dabrafenib i trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem).

Warto jednak dodać, że 30 lipca 2018 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości (nr 198/2018) dotyczącą proponowanych przez Ministerstwo Zdrowia zmian do programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, z których jedna ze zmian 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, u których zostanie zastosowane leczenie za pomocą anty-PD-1 w ramach terapii adjuwantowej.

Ponadto w 2017 r., w ramach RDTL, produkt leczniczy Keytruda oceniany był we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9). Wówczas zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie opiniowali zasadność finansowania leku ze środków publicznych.

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.

Etiologia i patogeneza

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

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 podejrzenie czerniaka:

- 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).

Epidemiologia

W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 3100 zachorowaniom rocznie (ok. 1400 u mężczyzn i ok. 1700 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 2,3/100 000 u mężczyzn i 1,5/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 700 i 630 zgonom z powodu czerniaka.

Rokowanie i obraz kliniczny

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych.

Czerniak w miarę rozwoju nacieka coraz większe warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego, węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej – ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%.

Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie. Najbardziej znanym jest amerykański system kliniczny ABCD(E), używany obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację jedynie części czerniaków, w tym głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych.

W tabeli poniżej przedstawiono amerykański system kliniczny ABCD(E).

Tabela 1. System ABCD(E) pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych

System ABCD(E)	Opis
A (asymmetry)	Asymetria (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wysp)
B (borders)	Brzegi nierówne i postrzępione
C (color)	Kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czarnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D (diameter lub dynamics)	Średnica > 5 mm lub dynamika zmian morfologicznych w guzie
E (elevation lub evolution)	Uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

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

Zlecenie dotyczy czerniaka w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji.

Leczenie

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obowiązuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsja węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego wpływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej – potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.

Zalecany margines chirurgiczny zdrowej skóry dla tzw. cienkich czerniaków (grubość nacieku ≤ 2 mm) wynosi 1 cm, a w przypadku głębszego nacieku – 2 cm.

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 (NCCN 2019).

Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego

- 1) Izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda wykorzystywana 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) Chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny) prowadzi do uzyskania remisji u ~20% chorych (w tym nieliczne odpowiedzi całkowite).
- 3) Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie są znacznie skuteczniejszymi metodami. Wykazano korzystny efekt:
 1. immunoterapii ipilimumabem – jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 (ang. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i zwiększające przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu
 2. niwolumabu i pembrolizumabu – są to monoklonalne przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora
 3. leków selektywnie blokujących BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.
- 4) Wycięcie przerzutów odległych czerniaka rozważa się w szczególnych przypadkach: gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu); gdy pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego; gdy na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies.

Źródła: Raport OT.4331.11.2017_Opdivo_Yervoy, Rutkowski 2017, Raport OT.422.12.2019_Dabrafenib_Trametynib

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, kod EAN: 5901549325126
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XC18, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pembrolizumab

Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)*
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda to 200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Wlew dożylny trwający 30 minut
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące (wg ChPL 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.)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda, zlecenie MZ

*W ramach uzupełnienia informacji nt. zlecenia otrzymano od MZ informację, że wskazanie dotyczy czerniaka w stopniu IIIC.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17 lipca 2015 r., EMA W leczeniu adjuwantowym czerniaka: 12 grudnia 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.</p> <p>U osób dorosłych produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub</p>

	po jej zakończeniu.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnym trójkątem, co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Keytruda

Skróty: NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuc, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci, TPS – tumour proportion score, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, cHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, CPS – Combined Positive Score, HNSCC – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

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

Ze względu na fakt iż, w zleceniu nie doprecyzowano stanu klinicznego pacjenta, wystąpiono do MZ z prośbą o dodatkowe informacje. Z otrzymanej odpowiedzi wynika, że pacjent jest w IIIc stadium zaawansowania czerniaka, zatem oceniane wskazanie jest analogiczne do obecnie ocenianego w Agencji dla innego monoklonalnego przeciwciała anti-PD-1 – leku Opdivo (niwolumab). W związku z tym zdecydowano się nie występować do ekspertów klinicznych o nowe opinie, natomiast przedstawiciele, które zostały przesłane w związku z oceną niwolumabu. W ramach przygotowania raportu dla niwolumabu analitycy otrzymali 2 opinie: od prof. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie oraz od prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie te zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawa dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii ekspertów leczenie chirurgiczne jest obecnie postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki, natomiast podstawową opcją po leczeniu chirurgicznym jest obserwacja lub uzupełniająca radioterapia (która jednak pogarsza jakość życia chorych). Eksperti wskazali również, że ryzyko nawrotu choroby jest duże, a przeżycia 5-letnie wahają się od 30% do 60%.

Zarówno prof. Rutkowski jak i prof. Krzakowski uznali, że leczenie uzupełniające będzie prowadziło do poprawy tych odsetków. Jako najskuteczniejsze terapie w ocenianej populacji wskazali leczenie uzupełniające immunoterapią anti-PD-1 niwolumabem lub pembrolizumabem, a w populacji chorych z obecnością mutacji BRAF - również zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynybu. Jako uzasadnienie opinii eksperci podają wyniki badań klinicznych (Keynote-054 dla PEMB i Checkmate 238 dla NIWO) oraz zalecenia polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Otrzymane opinie od ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia niwolumabem.

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. med. P. Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków		Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		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

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. med. P. Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków		Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
	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 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. med. P. Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy	x	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Objawy, konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla pacjenta	"Zgon i nawrót choroby pod postacią przerzutów odległych."	„Objawy nowotworu”

6. Skuteczność kliniczna

6.1 Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Labrary oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.02.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione załączniku 13.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z czerniakiem skóry w stadium III po radykalnej resekcji.

Interwencja: pembrolizumab (PEMBR) jako terapia uzupełniająca.

Komparator: placebo lub komparatory dodatkowe (niwolumab - NIWO, terapia skojarzona dabrafenibem i trametyním – DAB+TRA). Szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 11.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych zostanie rozważona możliwość włączenia do analizy serii i opisów przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: randomizowane badanie kliniczne Keynote-054, którego wyniki opisano w publikacji Eggermont 2018. Badanie to oceniało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do placebo, u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów włączonych do tego badania, zostały opisane w abstrakcie Coens 2018.

Odnaleziono również abstrakty konferencyjne Toor 2018 oraz Koruth 2019, gdzie opisano wyniki metaanalizy sieciowej dla leków (niwolumabu, pembrolizumabu, ipilimumabu, interferonów oraz terapii skojarzonej dabrafenib+trametyním), stosowanych w ramach terapii uzupełniających u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących terapię pembrolizumabem z komparatorami dodatkowymi – NIWO i terapią skojarzoną DAB+TRA.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania Keynote-054.

6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej (Keynote-054)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Keynote-054 (Eggermont 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Merck	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy; podwójnie zaślepione. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie, podawane przez rok lub do wystąpienia progresji choroby. <u>Komparator:</u> Placebo <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 15,1 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż., u których potwierdzono histologicznie czerniaka skóry z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych; Pacjenci po resekcji czerniaka w stopniu IIIA (pacjenci z czerniakiem N1a musieli mieć przynajmniej jeden mikroprzerzut o wymiarach >1 mm w miejscu największej średnicy) albo stopnia IIIB lub IIIC bez przerzutów (wg klasyfikacji AJCC); Pacjenci z całkowitą regionalną limfadenektomią wykonaną w ciągu 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; Ponadto wymagano próbki guza z węzłów chłonnych do oceny ekspresji PD-L1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ECOG >1 (zakres od 0 do 5, im wyższy wynik tym większa niepełnosprawność); Czerniak błony śluzowej lub gałki ocznej; Radioterapia w okresie krótszym niż 13 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; Występowanie: chorób autoimmunologicznych, niekontrolowanych infekcji, stosowanie systemowych glikokortykosteroidów lub wcześniejsza 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS), dla populacji ITT oraz w podgrupie PD-L1 +. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS, ang. distant metastasis-free survival) Przeżycie całkowite (OS); Bezpieczeństwo. Jakość życia związana ze zdrowiem

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>systemowa terapia czerniaka;</p> <p>Nie kwalifikowano również pacjentów z grubym pierwotnym czerniakiem bez dowodów zajęcia węzłów chłonnych, których wcześniej leczono nieoperacyjnie lub przy użyciu interferonu.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa PEMBR: 514 Grupa PLC: 505</p>	

Skróty: PEMBR - pembrolizumab, PLC - placebo, ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego wg Eastern Cooperative Oncology Group, OS – przeżycie całkowite, RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1, AJCC - American Joint Committee on Cancer, ITT - populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia (intent to treat),

6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Do oceny jakości badania Keynote-054 wykorzystano kwestionariusz oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Keynote-054
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Analizy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z komparatorami dodatkowymi. Wyniki metaanaliz sieciowych porównujących skuteczność różnych terapii stosowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III po resekcji (m.in. pembrolizumab, niwolumab, terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem) opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego;
- do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie zostały opublikowane dane z badania Keynote-054 na temat przeżycia całkowitego;
- ocena jakości życia była eksploracyjnym punktem końcowym, a wyniki zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, w związku z czym charakteryzują się niższą wiarygodnością;
- pacjenci po resekcji czerniaka w stadium zaawansowania IIIC (takim jak stan pacjenta określony w zleceniu MZ) stanowili 38% populacji włączonej do badania Keynote-054, a do chwili zakończenia raportu nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej subpopulacji.

6.3 Wyniki

6.1.3. Analiza skuteczności

Wyniki badania Keynote-054 przedstawiono dla populacji ITT (intent to treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 15,1 mies.). Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka wyjściowa 1019 pacjentów włączonych do badania Keynote-054 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% – gen BRAF typu dzikiego.

Przeżycie całkowite

Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowano wyników badania Keynote-054 dotyczących przeżycia całkowitego. Autorzy wytycznych NICE z 2018 r. uznali, w oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Komitet stwierdził jednak, że dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-054 nie zostaną przedstawione, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania pembrolizumabu w zakresie całkowitego przeżycia.

Jakość życia

W badaniu Keynote-054 jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Służy on do sumarycznego badania poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym. Zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 skalach funkcyjnych: funkcjonowanie fizyczne (5 pytań), funkcjonowanie w rolach życiowych (2 pytania), funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania), funkcjonowanie poznawcze (2 pytania) i funkcjonowanie społeczne (2 pytania). Zawiera także 3 skale objawowe: zmęczenie (3 pytania), nudności i wymioty (2 pytania) i ból (2 pytania) oraz 6 pojedynczych pytań oceniających natężenie następujących objawów: duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowych. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4-stopniowej („nigdy” (1), „czasami” (2), „często” (3), „bardzo często”(4)) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Łączny wynik dla wszystkich skal i pojedynczych objawów zawiera się pomiędzy 0 a 100. W zakresie kwestionariusza QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy wynik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawu – chory czuje się gorzej.

Wyniki dotyczące jakości życia zostały opublikowane w formie abstraktu Coens 2018, w którym, wśród pacjentów stosujących PEMBR w terapii uzupełniającej czerniaka w III stadium po resekcji, w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC wykazano istotne statystycznie pogorszenie wyniku punktowego w domenie globalnej oceny stanu zdrowia, ale różnice nie były istotne klinicznie (>5 pkt). Natomiast w przypadku wyników mierzonych w trakcie oraz po zakończeniu rocznej terapii różnice nie były istotne statystycznie, ani nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznej zmiany.

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności - jakość życia (Keynote-054)

Punkt końcowy	Czas pomiaru	Zmiana względem wartości początkowej [95% CI]				MD [95% CI]*
		N	PEMBR	N	PLC	
Jakość życia (globalna ocena stanu zdrowia - QLQ-C30)	Ogółem (mediana 15,1 mies.)	514	75,1 [73,6; 76,6]	505	77,3 [76,0; 78,7]	-2,2 [-4,22; -0,18] p=0,033
	W trakcie terapii**		76,9 [75,4; 78,4]		78,0 [76,6; 79,5]	-1,1 [-3,19; 0,99] p=0,302
	Po zakończeniu terapii (1 rok)		75,0 [73,1; 77,0]		77,2 [75,4; 78,9]	-2,2 [-4,82; 0,42] p=0,1

* obliczenia własne analityków na podstawie dostępnych danych

** w abstrakcie Coens 2018 nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczą te wyniki

Pozostałe punkty końcowe

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Keynote-054 oceniano przeżycie bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse free survival).

Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia bez nawrotu choroby wyniósł 75,4% (95%CI: 71,3; 78,9) w grupie pembrolizumabu i 61,0% (95%CI: 56,5; 65,1) w grupie placebo. Natomiast po 18 miesiącach obserwacji współczynniki przeżycia bez nawrotu choroby wyniosły odpowiednio: 71,4% (95%CI: 66,8; 75,4) i 53,2% (95%CI: 47,9; 58,2). Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla okresu

obserwacji wynoszącego 15,1 mies. (mediana) w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem było o 43% niższe niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, a wynik osiągnął istotność statystyczną. W raporcie NICE 2018 przedstawiono również wyniki median RFS, z których wynika, iż stosowanie pembrolizumabu przyczyniło się również do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby w porównaniu do grupy stosującej placebo.

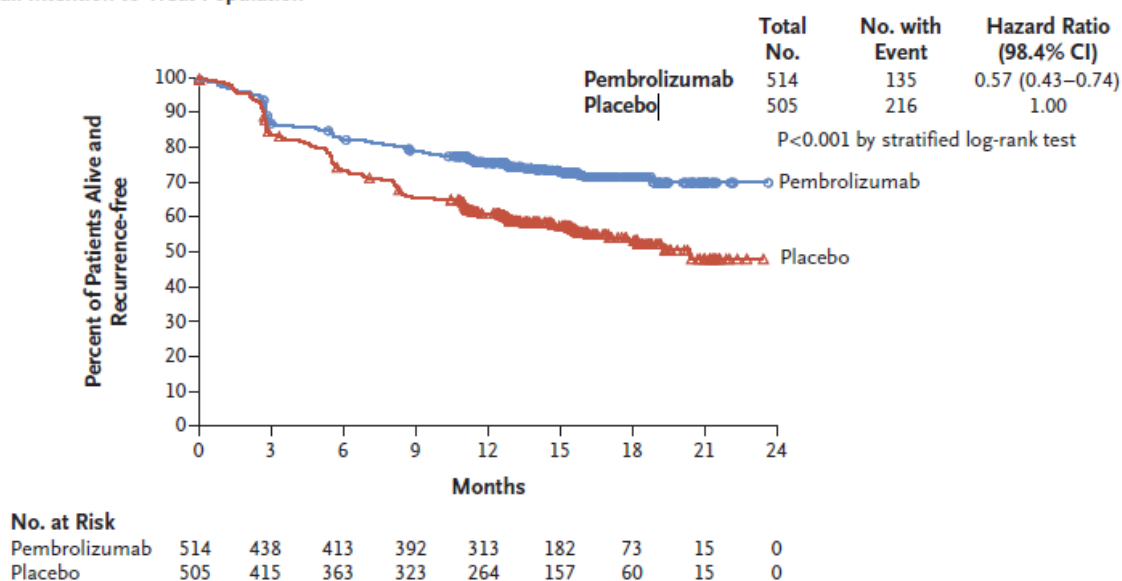
Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez nawrotu choroby (Keynote-054)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pembrolizumab		Placebo		HR (98,4%CI) p=0,0009
		N	n (%)	N	n (%)	
RFS	15,1	514	367 (71,4)	505	269 (53,3)	

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby,

Rysunek 1. Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby (krzywa Kaplana-Meiera)

A Overall Intention-to-Treat Population



Mediana przeżycia bez nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie PEMBR dla okresu obserwacji wynoszącego 15,1 mies. (mediana). Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka pacjentów. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, w grupie PEMBR w porównaniu do PLC, było istotnie statystycznie niższe w subpopulacji pacjentów PD-L1 pozytywnych oraz z obecnością mutacji BRAF V600E lub V600K. Natomiast wśród pacjentów z niską ekspresją PD-L1 różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również ryzyko wystąpienie odległych przerzutów było istotnie statystycznie niższe w grupie PEMBR w porównaniu do grupy PLC.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności - zdarzenia RFS i DMFS (Keynote-054)

Punkt końcowy	Subpopulacja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pembrolizumab	Placebo	HR (95%CI)
			n/N (%)	n/N (%)	
Pierwszy nawrót choroby	Ogółem	15,1	135/514 (26)	216/505 (43)	0,57 (0,51; 0,73) p<0,001
	PD-L1 pozytywny*		102/428 (24)	176/425 (41)	0,54 (0,42; 0,69) p<0,001
	PD-L1 negatywny**		20/59 (34)	27/57 (47)	0,47 (0,26; 0,85) p=0,01
	BRAF V600E lub V600K		59/210 (28)	105/231 (45)	0,54 (0,36; 0,83) p<0,001
Pierwsze wystąpienie odległych przerzutów	Ogółem		78/514 (15,2%)	138/505 (27)	0,53 (0,37; 0,76)

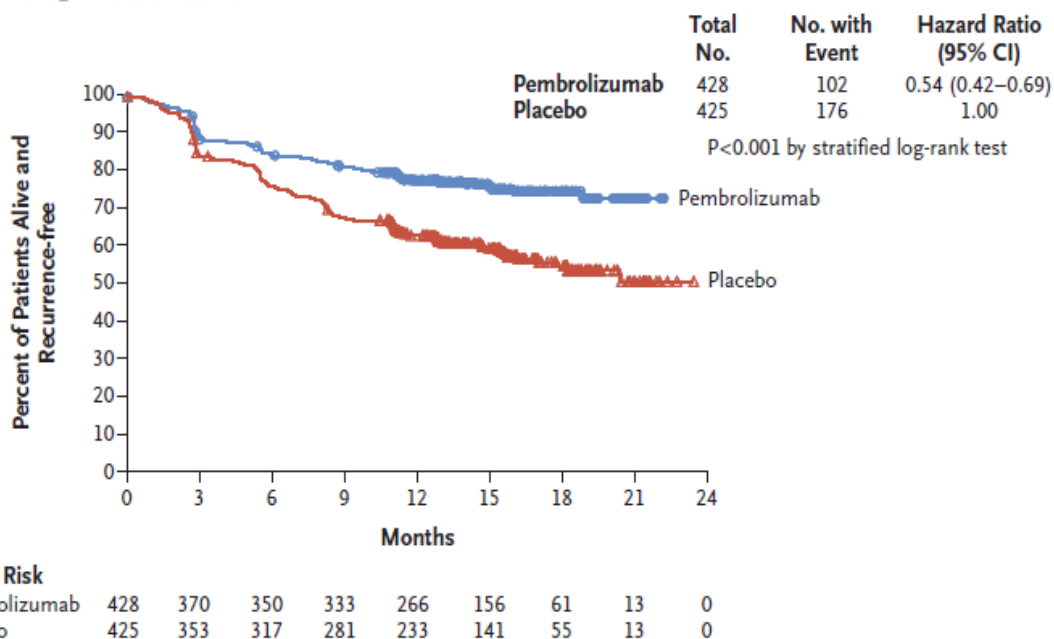
* PD-L1 ≥ 2,

** PD-L1 = 0 lub 1

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), DMFS – przeżycie bez odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), PD-L1 - ligand programowanej śmierci 1, BRAF - ludzki gen kodujący białko BRAF

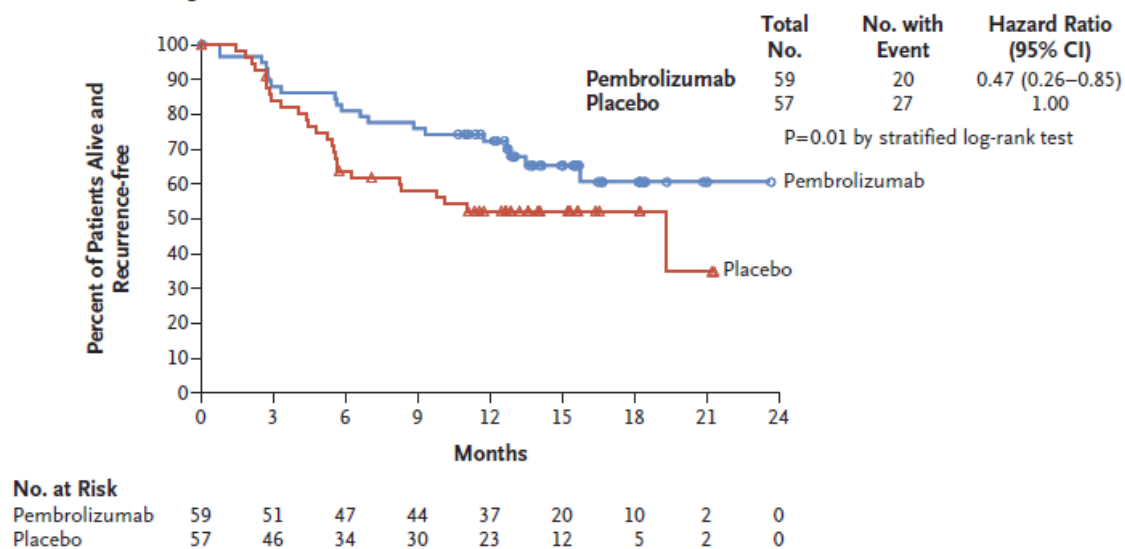
Rysunek 2. Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby wśród subpopulacji PD-L1≥2 (krzywa Kaplana-Meiera)

B Patients with PD-L1-Positive Tumors



Rysunek 3. Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby wśród subpopulacji PD-L1 \leq 1 (krzywa Kaplana-Meiera)

C Patients with PD-L1–Negative Tumors



7. Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Keynote-054 przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku.

Zgony

W badaniu Keynote-054 odnotowano 1 zgon związany z leczeniem pembrolizumabem, natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic względem placebo odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów ogółem.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony (Keynote-054)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pembrolizumab	Placebo	RR (95%CI)*
		n/N (%)	n/N (%)	
Zgony ogółem	15,1	25/514 (5)	35/505 (7)	0,70 [0,43; 1,16] p=0,164

* obliczenia własne analityków

Zdarzenia niepożądane

W badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia (RR=1,03, p=0,075), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse event) (RR=1,18, p<0,001) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo. W grupie pembrolizumabu pacjenci statystycznie istotnie częściej rezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz TRAE w porównaniu z grupą placebo. Ponadto w badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,71, p<0,001), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) (RR=4,35, p<0,001) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia raportowane u >10% chorych z grupy pembrolizumabu (Keynote-054)

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI)* p	RD (95%CI)* p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	475 (93,3)	453 (90,2)	1,03 (1,00; 1,07) p=0,075	3,08 (-0,30; 6,46) p=0,074
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	70 (13,8)	11 (2,2)	6,28 (3,36; 11,71) p<0,001	11,56 (8,31; 14,82) p<0,001
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)				
Ogółem	396 (77,8)	332 (66,1)	1,18 (1,09; 1,27) p<0,001	11,66 (6,17; 17,16) p<0,001
Prowadzące do przerwania leczenia	66 (13,0)	8 (1,6)	8,14 (3,95; 16,77) p<0,001	11,37 (8,26; 14,49) p<0,001
Zmęczenie lub astenia	189 (37,1)	167 (33,3)	1,12 (0,94; 1,32) p=0,199	3,86 (-2,02; 9,75) p=0,198
Reakcja skórna	144 (28,3)	92 (18,3)	1,54 (1,23; 1,94) p<0,001	9,96 (4,79; 15,14) p<0,001
Wysypka	82 (16,1)	54 (10,8)	1,50 (1,09; 2,06) p=0,014	5,35 (1,16; 9,54) p=0,012
Świąd	90 (17,7)	51 (10,2)	1,74 (1,26; 2,40) p<0,001	7,52 (3,28; 11,76) p<0,001
Biegunka	97 (19,1)	84 (16,7)	1,14 (0,87; 1,48) p=0,336	2,32 (-2,40; 7,05) p=0,335
Ból stawów	61 (12)	55 (11)	1,09 (0,78; 1,54) p=0,608	1,03 (-2,90; 4,96) p=0,608
Nudności	58 (11,4)	43 (8,6)	1,33 (0,91; 1,93) p=0,135	2,83 (-0,86; 6,52) p=0,133

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI)* p	RD (95%CI)* p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi				
Ogółem	190 (37,3)	45 (9,0)	4,16 (3,08; 5,62) p<0,001	28,36 (23,48; 33,25) p<0,001
Zaburzenia endokrynologiczne	119 (23,4)	25 (5,0)	4,69 (3,11; 7,10) p<0,001	18,40 (14,26; 22,54) p<0,001
Niedoczynność tarczycy	73 (14,3)	14 (2,8)	5,14 (2,94; 8,99) p<0,001	11,55 (8,18; 14,92) p<0,001
Nadczynność tarczycy	52 (10,2)	6 (1,2)	8,55 (3,70; 19,72) p<0,001	9,02 (6,22; 11,82) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . raportowane u $>2\%$ chorych z grupy pembrolizumabu, odnotowane w badaniu KEYNOTE-054

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI)* p	RR (95%CI)* p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	161 (31,6)	93 (18,5)	1,71 (1,37; 2,14) p<0,001	13,10 (7,83; 18,38) p<0,001
TRAE ogółem	75 (14,7)	17 (3,4)	4,35 (2,61; 7,26) p<0,001	11,35 (7,89; 14,81) p<0,001
Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi ogółem	36 (7,1)	3 (0,6)	11,83 (3,67; 38,18) p<0,001	6,48 (4,15; 8,80) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwaInformacje na podstawie ChPL Keytruda

Do działań niepożądanych dla pembrolizumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Do działań niepożądanych występujących często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie płuc, trombocytopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, rumień, bielactwo, suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Keytruda

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się

stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego utrzymuje się w stopniu ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewną dożylną, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Keytruda (pembrolizumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 14. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Keytruda wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4470
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2785
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2598
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2273
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2041
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1556
Wyniki badań laboratoryjnych	1345
Zaburzenia układu nerwowego	1331
Zakażenia i zarażenia	1195
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1137
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	991
Zaburzenia endokrynologiczne	938
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	701
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	584
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	572
Zaburzenia serca	530
Zaburzenia psychiczne	437
Zaburzenia naczyń	436
Choroby oczu	313

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	267
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	222
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	64
Zaburzenia ucha i błędnika	53
Funkcjonowanie społeczne	49
Kwestie związane z produktem	24
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia w czasie ciąży, połogu i okresu okołoporodowego	6

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 20.02.2019

URPL

23 lipca 2018 r. na stronie internetowej URPL została zamieszczona informacja dotycząca ograniczenia wskazania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Zgodnie z jej treścią produkt leczniczy Keytruda jest wskazany u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

EMA

10 listopada 2017 r. na stronie internetowej EMA zamieszczono list, w którym firma MSD podjęła decyzję o wycofaniu wniosku o nowe wskazanie do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w oparciu o wyniki badania fazy 2 KEYNOTE-021.

1 czerwca 2018 r. na stronie internetowej EMA została zamieszczona informacja dotycząca ograniczenia stosowania leku Keytruda jako leczenie pierwszego rzutu raka urotelialnego (rak pęcherza moczowego i dróg moczowych) u pacjentów z niskim poziomem białka PD-L1.

FDA

31 sierpnia 2017 r. FDA wydało komunikat informujący o ryzyku związanym ze stosowaniem leku Keytruda w połączeniu z deksametazonem i środkiem immunomodulującym (lenalidomidem lub pomalidomidem) do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zaznaczono w nim również, że produkt leczniczy Keytruda nie jest zatwierdzony do leczenia szpiczaka mnogiego.

18 maja 2018 r. FDA w wydanym komunikacie bezpieczeństwa ostrzega pracowników służby zdrowia, badaczy klinicznych z dziedziny onkologii i społeczeństwo o zmniejszeniu przeżycia związanego ze stosowaniem leku Keytruda w monoterapii w badaniach klinicznych w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii i mieli niską ekspresję białka PD-L1.

7.1.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Zgodnie załącznikiem do zlecenia oraz zgodnie z ustawową definicją RDTL, u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu, w związku z czym komparatorem podstawowym dla terapii pembrolizumabem jest obserwacja (placebo).

Ponadto ze względu na rejestrację w Europie niwolumabu we wskazaniu analogicznym do ocenianego (niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji) i terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (wskazanej w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji) w ramach niniejszej analizy za komparatory dodatkowe uznano niwolumab oraz terapię skojarzoną DAB+TRA (tylko w subpopulacji BRAF+).

7.1.1.1. Niwolumab – wyniki badania CheckMate 238

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badania rejestracyjnego niwolumabu dla powyższego wskazania (CheckMate 238). W badaniu tym porównywano stosowanie niwolumabu

z ipilimumabem u chorych na czerniaka stopnia III lub IV po całkowitej resekcji. W niniejszym rozdziale raportowano jedynie wyniki dla ramienia niwolumabu.

Tabela 15. Charakterystyka badania niwolumabu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 238 (Weber 2018, Weber 2018 – abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: bd</p> <p><u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg co 2 tyg.</p> <p><u>Komparator:</u> Ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.) dla daty odcięcia w publikacji; okres obserwacji w abstrakcie min. 24 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <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; • przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub usunięte przerzuty odległe; • całkowita regionalna limfadenektomia lub resekcja węzłów chłonnych w przebiegu 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 glikokortykosteroidami; • przebyta ogólnoustrojowa terapia czerniaka. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa niwolumabu: 453</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów (RFS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo, • RFS w zależności od ekspresji PDL-1, • jakość życia zależna od stanu zdrowia, • przeżycie wolne od odległych przerzutów.

Skróty: ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, OS – przeżycie całkowite, PD-1 – receptor programowanej śmierci-1, RFS – przeżycie bez nawrotu choroby, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką

Populacja badania CheckMate 238 jest szersza od populacji, której dotyczy zlecenie MZ. Do badania włączano pacjentów ≥15 roku życia, z potwierdzonym histologicznie czerniakiem skóry stopnia IIIB/C lub IV, po całkowitej resekcji. Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od obecności mutacji BRAF bądź jej braku. Jednakże autorzy publikacji z badania przeprowadzili analizę skuteczności dla podgrupy pacjentów z mutacją BRAF. Ponadto przeprowadzono również analizę skuteczności dla podgrupy pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB i IIIC.

Przeżycie całkowite

Pomimo, iż przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CheckMate 238, w publikacjach z powyższego badania nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego.

Jednakże w wytycznych NICE z 2019 r. dotyczących leczenia adjuwantowego niwolumabem wskazano, że w trakcie przygotowywania wytycznych dojrzałe dane dotyczące całkowitego przeżycia z trwającego badania klinicznego CheckMate 238 nie były dostępne. Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące całkowitego przeżycia z nieplanowanej analizy dla okresu 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.

Jakość życia

Wyniki jakości życia w obu grupach pozostały zbliżone do wartości wyjściowych bez żadnych klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do całkowitego wyniku EORTC QLQ-C30 oraz poszczególnych domen, jak

również wyników wskaźnika użyteczności EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ-5D VAS (ang. Visual Analogue Scale).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CheckMate 238 w grupie pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival) oraz mediana przeżycia bez odległych przerzutów (DMFS, ang. distant metastasis-free survival) nie została osiągnięta dla okresu obserwacji wynoszącego min. 24 miesiące. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka pacjentów.

Po min. 24 miesiącach terapii współczynnik przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) w grupie stosujących niwolumab wyniósł 62,6%. W grupie leczonych niwolumabem liczba pacjentów ze stopniem choroby IIIB lub IIIC wyniosła 368 (81%), a liczba pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF wyniosła 187 (41%) osób. W podgrupie pacjentów ze stopniem IIIB i IIIC współczynnik RFS, dla powyższego okresu obserwacji, wyniósł odpowiednio 70,8% i 58%. Natomiast w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF współczynnik RFS po 24 miesiącach terapii wyniósł 61,9%. Ponadto po min. 24 miesiącach terapii współczynnik DMFS, w grupie stosujących niwolumab, wyniósł 70,5%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu na podstawie badania CheckMate 238

Punkt końcowy	Niwolumab
Współczynnik RFS dla populacji ITT (N=453)	70,5% (95% CI: 66,1; 74,5) – dla obserwacji 12 mies. 66,4% (95% CI: 66,8; 70,6) – dla obserwacji 18 mies. 62,6% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIB i IIIC stopnia (N=367)	72,3% (95% CI: 67,4; 76,7) – dla obserwacji 12 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIB stopnia (N=165)	70,8% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów IIIC stopnia (N=203)	58,0% – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik RFS dla pacjentów z mutacją BRAF (N=187)	61,9% (N=187) – dla obserwacji 24 mies.
Współczynnik DMFS	80,2% (95%CI: 75,6; 83,9) – dla obserwacji 12 mies. 70,5% – dla obserwacji 24 mies.

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival); DMFS – przeżycie bez odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 238 zdarzenia niepożądane odnotowano u 96,9% pacjentów leczonych niwolumabem, w tym u 85,2% pacjentów stwierdzono, że były to zdarzenia związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse event). U 9,7% pacjentów z grupy niwolumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a TRAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7,7% pacjentów. Najczęstszymi TRAE (raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów) związanymi z leczeniem niwolumabem dowolnego stopnia były zmęczenie (34,5%), biegunka (24,3%), świąd (23,2%), wysypka (19,9%) i nudności (15%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 wystąpiły u 25,4% pacjentów stosujących niwolumab, w tym związane z leczeniem wystąpiły u 14,4% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu CheckMate 238

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab N=452	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia n (%)	Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	438 (96,9)	115 (25,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	79 (17,5)	-
Zgony związane z zastosowanym leczeniem	0 (0,0)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE, ang. treatment-related adverse events)	385 (85,2)	65 (14,4)
Zmęczenie	156 (34,5)	2 (0,4)
Biegunka	110 (24,3)	7 (1,5)
Świąd	105 (23,2)	0 (0,0)
Wysypka	90 (19,9)	5 (1,1)
Nudności	68 (15,0)	1 (0,2)

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab N=452	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia n (%)	Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia n (%)
Ból stawów	57 (12,6)	1 (0,2)
Astenia	57 (12,6)	1 (0,2)
Niedoczynność tarczycy	49 (10,8)	1 (0,2)
Ból głowy	44 (9,7)	1 (0,2)
Ból brzucha	29 (6,4)	0 (0,0)
Wzrost poziomu ALT	28 (6,2)	5 (1,1)
Wzrost poziomu AST	25 (5,5)	2 (0,4)
Wysypka grudkowo-plamista (ang. maculopapular rash)	24 (5,3)	0 (0,0)
Zapalenie stawów	7 (1,5)	2 (0,4)
Gorączka	7 (1,5)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	44 (9,7)	21 (4,6)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	35 (7,7)	16 (3,5)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

7.1.1.2. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem – wyniki badania COMBI-AD

Poniżej przedstawiono charakterystykę randomizowanego badania klinicznego III fazy – COMBI-AD, w którym porównano terapię skojarzoną dabrafenibem (DAB) i trametynibem (TRA) z placebo.

Tabela 18. Charakterystyka badania COMBI-AD włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018, Schadendorf 2018, NCT01682083 w bazie clinicaltrials.gov, EPAR-Assessment report Mekinist i	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Dabrafenib stosowany doustnie w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z trametynibem w dawce 2 mg raz dziennie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) po przebytej całkowitej resekcji potwierdzonego histologicznie czerniaka stopnia zaawansowania IIIA (stopień ograniczony do przerzutów do węzłów chłonnych o rozmiarze $>$ 1 mm), IIIB lub IIIC wg wersji 7. klasyfikacji AJCC¹; • obecność mutacji BRAF V600E lub 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS (ang. <i>relapse free survival</i>) w ocenie badacza – przeżycie bez nawrotu (czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – ang. <i>overall survival</i>, przeżycie całkowite; • DMFS – ang. <i>distant metastasis-</i>

¹ IIIA

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń, zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – m kroprzerzuty (zdiagnozowane na podstawie biopsji i uzupełniającej limfadenektomii, jeśli wykonywano);

IIIB

- pierwotna zmiana bez owrzodzeń i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów
- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – mikroprzerzuty

IIIC

- pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów
- pierwotna zmiana z owrzodzeniami lub bez owrzodzeń i zajęcie \geq 4 węzłów lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzuty in transit/satelitarne z zajęciem węzłów chłonnych

W żadnym z wyżej opisanych stopni nie stwierdza się przerzutów odległych.

Źródło: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf> [data dostępu: 13.02.2019 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tafinlar) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Novartis Pharmaceuticals	<u>Kontrola (grupa II):</u> Placebo. Leczenie prowadzono przez 12 mies. lub do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody lub śmierci. <u>Okres obserwacji:</u> Long 2017 – mediana 2,8 lat (33,6 mies.), minimum 2,5 roku (30 mies.) Hauschild 2018 – minimum 40 mies.: Grupa 1: mediana 44 mies. Grupa 2: mediana 42 mies.	V600K; <ul style="list-style-type: none"> • brak oznak resztkowej choroby nowotworowej w obrębie regionalnych węzłów chłonnych w okresie 12 tyg. przed randomizacją; • ukończenie rekonwalescencji po radykalnej resekcji; • ocena sprawności w skali ECOG 0-1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza układowa terapia przeciwnowotworowa lub radioterapia z powodu czerniaka; • czerniak błon śluzowych lub gałki ocznej. Do badania włączano również pacjentów z kwalifikującym się początkowo do resekcji nawrotem do węzłów chłonnych występującym po zdiagnozowaniu I lub II stopnia zaawansowania. Nie włączano pacjentów z nieznaną pierwotną zmianą. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa 1: 438 Grupa 2: 432 <u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 50 (zakres: 18-89) Grupa 2: 51 (zakres: 20-85)	<i>free survival</i> , czas do wystąpienia odległych przerzutów (czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych przerzutów odległych lub zgonu); <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia nawrotu, (czas od randomizacji do nawrotu, uwzględniający cenzurowanie pacjentów zmarłych z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia); • bezpieczeństwo.

AJCC – American Joint Committee on Cancer; DMFS – przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RFS – przeżycie bez nawrotu (ang. relapse free survival)

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Przeżycie całkowite

W publikacji Long 2017 przedstawiono analizę wstępnych wyników badania COMBI-AD: data odcięcia 30.06.2017 r., mediana czasu obserwacji – 2,8 lat (33,6 mies.). Z uwagi na nieosiągnięcie mediany OS w żadnej z grup w poniższej tabeli przedstawiono wyniki w postaci liczby i odsetka zgonów.

Tabela 19. Wyniki oceny przeżycia całkowitego – DAB + TRA vs. PLC

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.]	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	n (%)	N	n (%)	
OS*	Long 2017	mediana 33,6	438	60 (14)	432	93 (22)	0,57 (0,42; 0,79), p=0,0006**

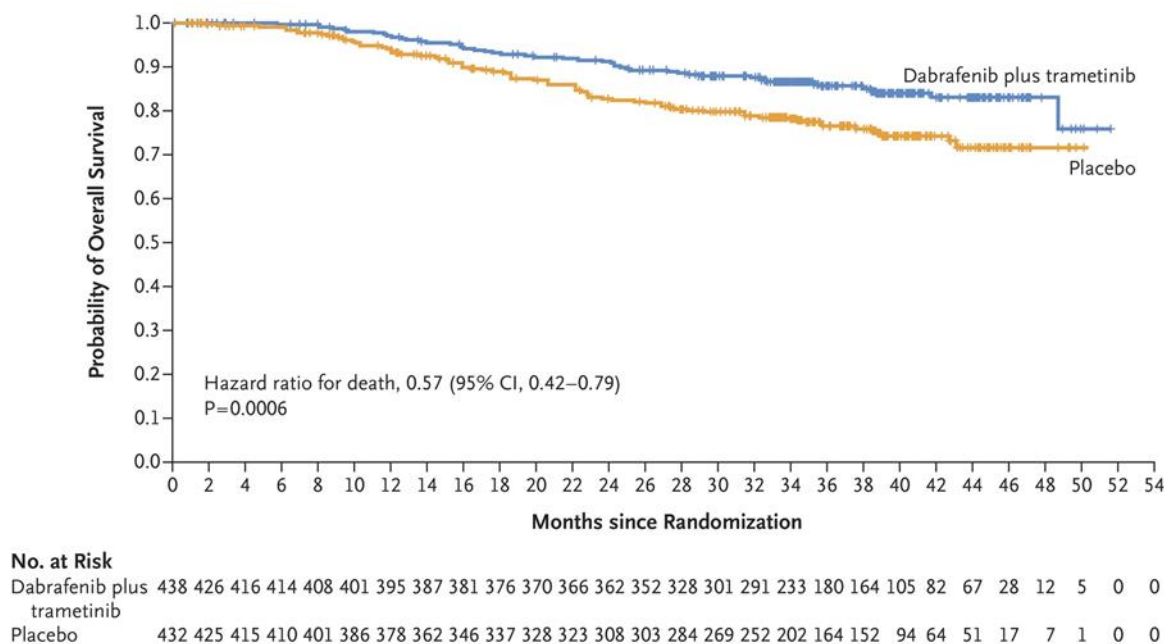
OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite, HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

*Wynik w postaci liczby/odsetka zgonów.

**Wynik uznany za istotny statystycznie (IS) z uwagi na nieprzekroczenie predefiniowanej granicy istotności statystycznej dla analizy wstępnej (p<0,000119)

Autorzy publikacji Long 2017 oszacowali współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA na 97% dla 1 roku, 91% dla 2 lat oraz 86% dla 3 lat, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Mimo niskiej wartości p, uzyskane wyniki nie są IS, gdyż nie osiągnięto predefiniowanego progu istotności – p<0,000119. Wyniki wskazują jednak trend na korzyść terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem i w opinii NICE (NICE 2018a) jest duża szansa uzyskania korzystnego efektu terapii DAB + TRA w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplan-Meiera dla OS z publikacji Long 2017.

Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) – wyniki dla daty odcięcia 30.06.2017 r. (źródło: Long 2017)



Dla mediany okresu obserwacji 33,6 mies., najczęstszą przyczyną zgonu w obydwu grupach był czerniak – 54 chorych z grupy DAB + TRA (12% spośród pacjentów biorących udział w badaniu) i 77 chorych z grupy PLC (18%). W przypadku pozostałych zgonów przyczynę określono jako inną lub nieznaną, przy czym w tej grupie pacjentów do nawrotu czerniaka doszło u 5/6 chorych z grupy DAB + TRA i 15/16 z grupy PLC.

W publikacji Hauschild 2018, w której prezentowane są dane z dłuższego okresu obserwacji w badaniu COMBI-AD, nie przedstawiono aktualizacji wyników analizy OS. Zgodnie z informacjami z EPAR Mekinist i Tafinlar, kolejna analiza OS zaplanowana jest w momencie osiągnięcia liczby ok. 299 zgonów (50% liczby zgonów wyznaczającej ostateczną analizę OS) i będzie dostępna prawdopodobnie w 2022 r. W momencie przeprowadzenia analizy wpływu leczenia na OS, której wyniki opublikowano w Long 2017, osiągnięto 26% zakładanej liczby zgonów wymaganych do ostatecznej analizy, dlatego należy uznać, że dane te nie są wystarczająco dojrzałe by móc jednoznacznie wnioskować o skuteczności ocenianej interwencji w zakresie wpływu na przeżycie całkowite.

Warto podkreślić, że na wyniki OS w badaniu COMBI-AD, oprócz zastosowanego leczenia adjuwantowego lub jego braku, ma wpływ również dalsze postępowanie medyczne w przypadku pacjentów z nawrotem choroby. W publikacji Long 2017 i w EPAR Mekinist i Tafinlar dostępne są dane dot. dalszej terapii pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki na podstawie EPAR, gdyż zaprezentowane tam dane odnoszą się do pacjentów, u których wystąpił nawrót, zaś w publikacji Long 2017 przedstawiono wyniki dla populacji chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku zgodnie z randomizacją (mITT). Należy zauważyć, że podobne odsetki pacjentów w obu grupach stosowały układową terapię przeciwnowotworową w wypadku nawrotu choroby. Istnieją jednak różnice w zakresie rodzaju stosowanej terapii – większy odsetek chorych z grupy DAB + TRA względem PLC przyjmował immunoterapię (52% vs. 38%), natomiast mniejszy odsetek chorych stosował leczenie ukierunkowane molekularnie – inhibitory BRAF i MEK (37% vs. 55%).

Tabela 20. Rodzaj terapii przeciwnowotworowej wśród pacjentów z nawrotem

Rodzaj terapii	DAB + TRA, N=163 n (%)	PLC, N=247 n (%)
Terapia przeciwnowotworowa ogółem	141 (87)	203 (82)
Systemowa terapia przeciwnowotworowa	114 (70)	178 (72)
Immunoterapia	84 (52)	95 (38)
Leczenie ukierunkowane molekularnie	61 (37)	135 (55)
Inhibitor BRAF	63 (14)	137 (32)
Inhibitor MEK	47 (11)	77 (18)

Rodzaj terapii	DAB + TRA, N=163 n (%)	PLC, N=247 n (%)
Chemioterapia	20 (5)	23 (5)
Leki biologiczne	6 (1)	12 (3)
Leczenie eksperymentalne	6 (1)	19 (4)
Inna terapia	2 (<1)	0 (0)
Interwencja chirurgiczna	78 (18)	131 (30)
Radioterapia	60 (14)	73 (17)

Jakość życia

Publikacja Long 2017 nie podaje informacji o pomiarze jakości życia w badaniu COMBI-AD. Informację taką odnaleziono w EPAR Mekinist i Tafinlar, gdzie wskazano, że jakość życia mierzona za pomocą EuroQol-5D (EQ-5D) utility index i skali EQ VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.

EQ-5D jest najpowszechniej stosowanym w Europie kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Jednakże istnieją również stany zdrowia o wartości utility mniejszej od 0. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR, wyniki oceny jakości życia zarówno w skali VAS, jak i za pomocą użyteczności stanów zdrowia były porównywalne między grupami na początku badania. Po zakończeniu leczenia stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami oraz niewielkie zmiany w wartościach oceny jakości życia względem początku badania w przypadku ocen przeprowadzanych w trakcie leczenia. Nie podano wartości liczbowych. Wyniki dotyczące jakości życia zostały opublikowane w formie abstraktu – Schadendorf 2018, w którym wskazano, że po zakończeniu badania (okres obserwacji – 12 mies.) zmiana oceny w skali VAS wyniosła 0,14 w grupie DAB + TRA i -0,02 w grupie PLC, przy wartościach początkowych wynoszących odpowiednio 79,0 i 70,4, nie stwierdzono IS różnic między ramionami. W okresie od 15. do 48. mies. obserwacji zmiany w wynikach w skali VAS były nieistotne statystycznie i klinicznie i obserwowano podobne wartości w obu ramionach. Do IS pogorszenia jakości życia w skali VAS w obu grupach doszło w przypadku wystąpienia nawrotu (różnica względem wyniku sprzed nawrotu – MD=-6,02, p=0,003 w grupie DAB + TRA i MD=-6,84, p<0,001 w grupie PLC).

Pozostałe punkty końcowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki pozostałych, surogatowych punktów końcowych ocenianych w badaniu COMBI-AD. Wyniki z publikacji Long 2017 dotyczą daty odcięcia 30.06.2017 r., natomiast z publikacji Hauschild 2018 – 30.04.2018 r.

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności DAB + TRA vs PLC – pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Publikacja	Obs. [mies.], mediana	DAB + TRA		PLC		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
RFS	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,47 (0,39; 0,58), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (D+T) vs 42 (PLC)	438	n.o. (46,9; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,1)	0,49 (0,40; 0,59), b.d.
DMFS	Long 2017	33,6	438	n.o. (n.o.; n.o.)	432	n.o. (41,2; n.o.)	0,51 (0,40; 0,65), p<0,001
	Hauschild 2018	44 (D+T) vs 42 (PLC)	438	n.o. (b.d.)	432	n.o. (b.d.)	0,53 (0,42; 0,67); b.d.
FFR	Long 2017	33,6	438	n.o. (44,5; n.o.)	432	16,6 (12,7; 22,3)	0,47 (0,39; 0,57), p<0,001

b.d. – brak danych; DMFS – ang. *distant metastasis-free survival*, przeżycie do wystąpienia odległych przerzutów; FFR – ang. *freedom from relapse*, czas wolny od nawrotu; n.o. – nie osiągnięto; RFS – ang. *relapse-free survival*; przeżycie bez nawrotu choroby; HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

W publikacji Long 2017 podano, że współczynnik przeżycia bez nawrotu w grupie DAB + TRA wyniósł dla 1 roku 88%, dla 2 lat 67%, dla 3 lat 58%, natomiast w grupie PLC odpowiednio 56%, 44%, i 39%. Zgodnie z wynikami analizy z publikacji Hauschild 2018 współczynnik ten wyniósł 59% (95% CI: 55%; 64%) dla 3 lat i 54% (95% CI: 49%; 59%) dla 4 lat w grupie ocenianej interwencji oraz odpowiednio 40% (95% CI: 35%; 45%) i 38% (95% CI: 34%; 44%) w grupie przyjmującej PLC.

Do dnia 30.04.2018 r. 174 (40%) pacjentów z grupy DAB + TRA oraz 253 (59%) z grupy PLC doświadczyło nawrotu choroby. Szczegóły dotyczące rodzajów nawrotu przedstawiono w tabeli poniżej – poza jednoczesnym wystąpieniem przerzutów lokalnych i odległych, gdzie różnica między grupami była niewielka (2% vs. 1%), wszystkie zdarzenia raportowano rzadziej w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC.

Według autorów publikacji Hauschild 2018 analiza wyników dla późniejszej daty odcięcia potwierdziła klinicznie istotną różnicę na korzyść terapii skojarzonej DAB i TRA względem placebo w zakresie RFS – ryzyko nawrotu niższe o 51% w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w publikacji tej na podstawie modelu Weibulla oszacowano, że 54% chorych leczonych DAB i TRA względem 37% przyjmujących PLC może nigdy nie doświadczyć nawrotu. Poniższy rysunek przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez nawrotu – wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Wg EPAR Mekinist i Tafinlar przebieg krzywych jest interpretowalny do ok. 38 mies. (po tym czasie w obu ramionach występuje duża liczba wyników ocenzorowanych), co zostało uznane za wystarczające z uwagi na fakt, że większość nawrotów występuje w okresie < 3 lat. Stwierdzono, że liczba zdarzeń występujących po 3 latach jest niska w obu ramionach i wykazuje tendencję do stabilizacji.

Rysunek 5. Przeżycie bez nawrotu (RFS) – wyniki dla daty odcięcia 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)

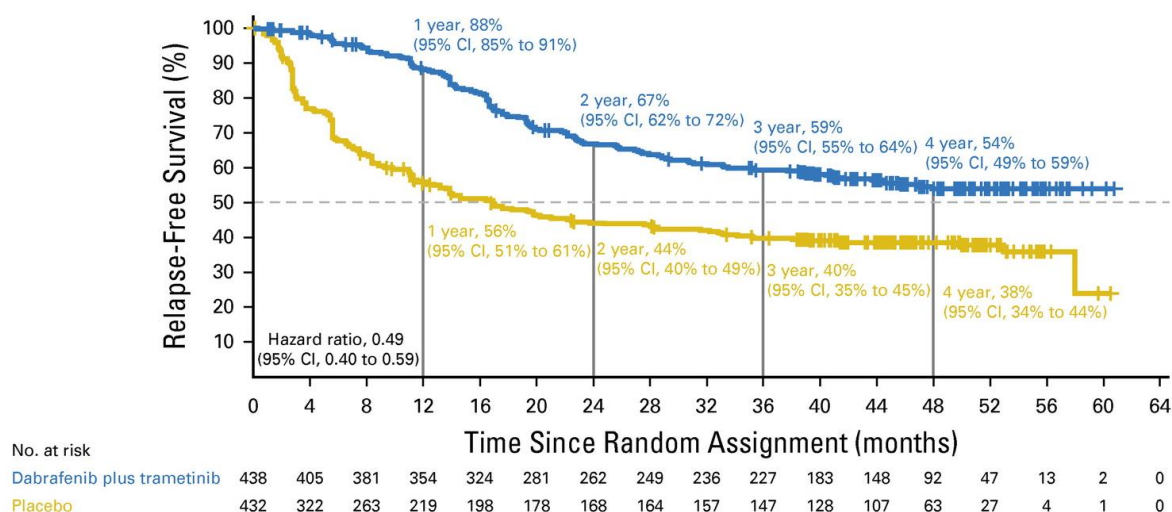


Tabela 22. Szczegółowe dane dotyczące nawrotów choroby, data odcięcia: 30.04.2018 r.

Zdarzenie	DAB + TRA		PLC	
	N	n (%)	N	n (%)
Nawrót (ogółem)	438	174 (40)	432	253 (59)
Tylko przerzut lokalny/regionalny		56 (13)		110 (25)
Tylko przerzut odległy		102 (23)		130 (30)
Jednocześnie przerzut lokalny i odległy		9 (2)		6 (1)
Kolejny czerniak pierwotny		9 (2)		8 (2)
Zgon*		3 (<1)		1 (<1)

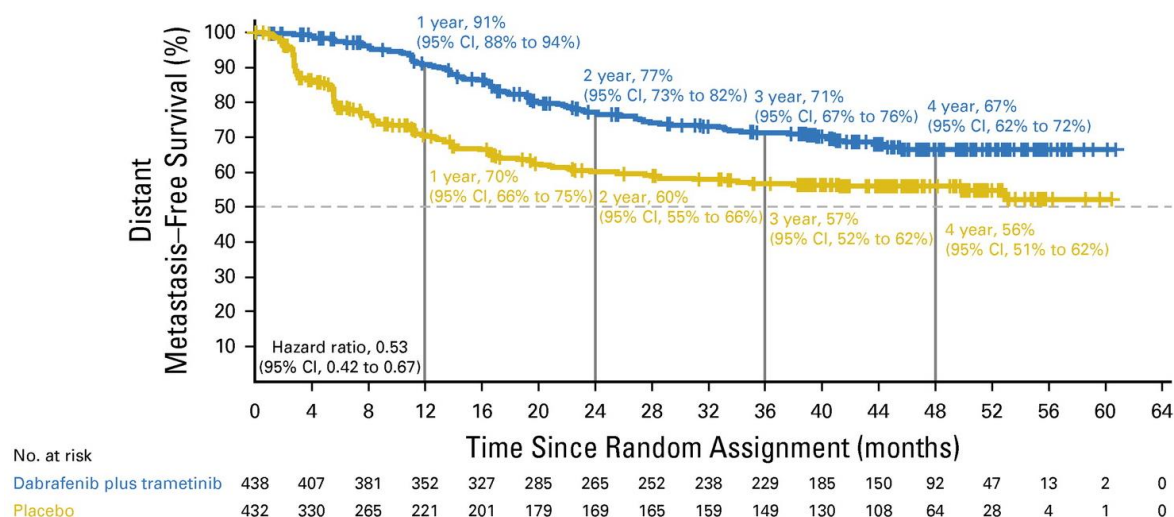
*dotyczy pacjentów, u których przed śmiercią nie doszło do nawrotu lub pojawienia się kolejnego czerniaka pierwotnego

W EPAR Mekinist i Tafinlar opisano wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla oceny przeżycia bez nawrotu, uwzględniającej alternatywne: sposób stratyfikacji, definiowanie zdarzeń podlegających analizie, wybór danych podlegających cenzorowaniu, sposób obliczania HR. Analiza ta wykazała niewielkie wahania wartości HR między 0,47 a 0,48. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia na podstawie wieloczynnikowego modelu Coxa, w którym za kowarianty przyjęto płeć, stopień klasyfikacji guza, obecność owrzodzeń, stan węzłów chłonnych, obecność lub brak przerzutów in-transit i podtyp czerniaka. Oszacowany w ten sposób HR wyniósł 0,43 (95% CI: 0,35; 0,53).

Predefiniowana analiza w podgrupach wykazała, że różnica w RFS jest IS niezależnie od wieku, stopnia zaawansowania choroby wg 7. wersji klasyfikacji AJCC oraz rodzaju przerzutów do węzłów chłonnych. Analiza post-hoc w podgrupach zależnych od obecności owrzodzeń również wykazała IS przewagę DAB + TRA nad PLC. Natomiast przeprowadzona post-hoc analiza w podgrupach wyróżnionych względem stopnia zaawansowania choroby wg 8. wersji klasyfikacji AJCC wykazała, że różnica między grupami jest nieistotna statystycznie w przypadku podgrupy ze stopniem zaawansowania IIIA².

W przypadku punktu końcowego: czas do wystąpienia przerzutów odległych uzyskano IS wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla obu rozpatrywanych okresów. W publikacji Long 2017 podano, że wystąpienie odległych przerzutów lub zgon stwierdzono u 110 (25%) chorych leczonych ocenianą interwencją oraz 152 (35%) pacjentów przyjmujących PLC – zaistniała różnicę uznano za istotną klinicznie. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w EPAR Mekinist i Tafinlar, współczynnik przeżycia bez odległych przerzutów na podstawie analizy danych dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł w grupie leczonej terapią skojarzoną DAB + TRA 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94) dla 1 roku, 0,77 (95% CI: 0,73; 0,82) dla 2 lat i 0,71 (95% CI: 0,67; 0,76) dla 3 lat oraz odpowiednio 0,70 (95% CI: 0,66; 0,75), 0,60 (95% CI: 0,55; 0,66) i 0,57 (95% CI: 0,52; 0,62) dla PLC. Na poniższym rysunku przedstawiono przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla przeżycia bez odległych przerzutów na podstawie wyników dłuższego okresu obserwacji.

Rysunek 6. Przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS) – wyniki dla daty odcięcia: 30.04.2018 r. (źródło: Hauschild 2018)



W badaniu COMBI-AD oceniano również czas wolny od progresji z uwzględnieniem cenzorowania danych pacjentów, których zgon nastąpił z przyczyn innych niż czerniak lub toksyczność leczenia (FFR – ang. *freedom from relapse*). Wyniki dla tego punktu końcowego zostały przedstawione jedynie w publikacji Long 2017 dla krótszego okresu obserwacji i są bardzo zbliżone do wyników RFS. W grupie DAB + TRA odnotowano 163 (37%) nawroty choroby, natomiast w grupie PLC – 247 (57%). Odnotowano dwa zgony związane z czerniakiem lub przyjmowanym leczeniem – oba w grupie przyjmującej ocenianą interwencję.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją w EPAR Mekinist i Tafinlar dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu rozpoczęcia leczenia do 30. dnia po zakończeniu przyjmowania terapii. Dłuższy okres raportowania obejmował ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i przypadki nowotworów złośliwych.

² Wśród zmian jakie nastąpiły w 8. edycji klasyfikacji AJCC jest stworzenie czwartej podgrupy (IIID) w ramach III stopnia zaawansowania choroby. Stopień zaawansowania IIIA obejmuje chorych o następującej charakterystyce: pierwotna zmiana do 1 mm niezależnie od występowania owrzodzenia lub nie/zmiana wielkości >1,0 mm do 2,0 mm bez owrzodzeń; zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych bez objawów klinicznych; brak przerzutów in-transit, satelitarnych i mikrosatelitarnych

Źródło: <https://cancerstaging.org/CSE/Physician/Documents/Melanoma%202.2.18.pdf> [data dostępu: 18.02.2019 r.]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30.06.2017 r.), mediana czasu obserwacji 33,6 mies.

Zgony

Odnotowano 1 zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym (zapalenie płuc), który wystąpił w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA.

Inne zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną DAB + TRA należały gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów).

Należy zwrócić uwagę na wysokie odsetki chorych zaprzestających leczenia lub redukujących dawkowanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (odpowiednio 38% i 26% w grupie DAB + TRA vs. 3% w obu przypadkach w grupie PLC). Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było IS ponad 9-krotnie wyższe w grupie DAB + TRA niż w grupie PLC, natomiast ryzyko zdarzenia skutkującego redukcją dawki – 15-krotnie wyższe.

Wystąpienie nowego czerniaka pierwotnego odnotowano w przypadku 11 (3%) chorych z grupy DAB + TRA i 10 (2%) w grupie PLC. Rak płaskonabłonkowy skóry lub rogowiak kolczystokomórkowy wystąpiły u 8 (2%) pacjentów z grupy DAB + TRA i 7 (2%) chorych przyjmujących PLC. Rak podstawnokomórkowy raportowano u 19 (4%) chorych stosujących ocenianą interwencję i 14 (3%) pacjentów z grupy PLC. Natomiast nowotwory złośliwe niezlokalizowane w skórze stwierdzono u odpowiednio 10 (2%) i 4 (1%) chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u > 10% chorych stosujących DAB + TRA. Poza astenią i nadciśnieniem tętniczym (dla których nie wykazano IS różnic między grupami), wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych występowały IS częściej w ramieniu ocenianej interwencji.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych z grupy DAB + TRA w badaniu COMBI-AD

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	422 (97)	380 (88)	1,10 (1,06; 1,15); p<0,0001	9,05 (5,59; 12,51); p<0,0001
Ciężkie zdarzenia niepożądane	155 (36)	44 (10)	3,50 (2,57; 4,76); p<0,0001	25,45 (20,12; 30,78); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do pominięcia dawki	289 (66)	65 (15)	4,42 (3,49; 5,58); p<0,0001	51,39 (45,82; 56,96); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	167 (38)	11 (3)	15,08 (8,31; 27,35); p<0,0001	35,84 (31,04; 40,65); p<0,0001
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	114 (26)	12 (3)	9,43 (5,28; 16,85); p<0,0001	23,43 (19,02; 27,84); p<0,0001
Gorączka	273 (63)	47 (11)	5,77 (4,36; 7,63); p<0,0001	51,88 (46,47; 57,29); p<0,0001
Zmęczenie	204 (47)	122 (28)	1,66 (1,39; 1,99); p<0,0001	18,66 (12,33; 24,98); p<0,0001
Nudności	172 (40)	88 (20)	1,94 (1,56; 2,42); p<0,0001	19,17 (13,21; 25,13); p<0,0001
Ból głowy	170 (39)	102 (24)	1,66 (1,35; 2,03); p<0,0001	15,47 (9,38; 21,56); p<0,0001
Dreszcze	161 (37)	19 (4)	8,42 (5,33; 13,28); p<0,0001	32,61 (27,68; 37,55); p<0,0001
Biegunka	144 (33)	65 (15)	2,20 (1,69; 2,86); p<0,0001	18,06 (12,50; 23,62); p<0,0001
Wymioty	122 (28)	43 (10)	2,82 (2,04; 3,88); p<0,0001	18,09 (13,01; 23,17); p<0,0001

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI); wartość p	RD (95% CI); wartość p
	n (%)	n (%)		
Artralgia	120 (28)	61 (14)	1,95 (1,48; 2,58); p<0,0001	13,47 (8,13; 18,80); p<0,0001
Wysypka	106 (24)	47 (11)	2,24 (1,63; 3,07); p<0,0001	13,49 (8,50; 18,48); p<0,0001
Kaszel	73 (17)	33 (8)	2,20 (1,49; 3,24); p=0,0001	9,14 (4,83; 13,46); p<0,0001
Mialgia	70 (16)	40 (9)	1,74 (1,21; 2,50); p=0,0030	6,83 (2,43; 11,24); p=0,0024
Podwyższony poziom ALT	67 (15)	6 (1)	11,09 (4,86; 25,29); p<0,0001	14,01 (10,45; 17,58); p<0,0001
Choroba grypopodobna	67 (15)	29 (7)	2,29 (1,52; 3,47); p=0,0001	8,69 (4,56; 12,82); p<0,0001
Podwyższony poziom AST	63 (14)	7 (2)	8,94 (4,14; 19,29); p<0,0001	12,86 (9,35; 16,38); p<0,0001
Ból kończyny	60 (14)	38 (9)	1,57 (1,07; 2,30); p=0,0216	5,00 (0,80; 9,20); p=0,0197
Astenia	58 (13)	42 (10)	1,37 (0,94; 1,99); p=0,0980	3,61 (-0,63; 7,85); p=0,0954
Obrzęk obwodowy	58 (13)	19 (4)	3,03 (1,84; 5,00); p<0,0001	8,94 (5,20; 12,67); p<0,0001
Suchość skóry	55 (13)	32 (7)	1,71 (1,13; 2,58) p=0,0116	5,24 (1,25; 9,22); p=0,009
Trądzikopodobne zapalenie skóry	54 (12)	10 (2)	5,36 (2,77; 10,39); p<0,0001	10,10 (6,69; 13,51); p<0,0001
Zaparcia	51 (12)	27 (6)	1,88 (1,20; 2,93); p=0,0058	5,47 (1,69; 9,26); p=0,0046
Nadciśnienie	49 (11)	35 (8)	1,39 (0,92; 2,10); p=0,1177	3,16 (-0,77; 7,09); p=0,1148
Zmniejszenie apetytu	48 (11)	25 (6)	1,91 (1,20; 3,03); p=0,0065	5,25 (1,57; 8,92); p=0,0052
Rumień	48 (11)	14 (3)	3,40 (1,91; 6,08); p<0,0001	7,79 (4,41; 11,18); p<0,0001

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; nd. – nie dotyczy; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

W poniższej tabeli zaprezentowano natomiast dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych (3. lub 4. stopnia) występujących u $\geq 4\%$ chorych z grupy DAB + TRA – niezależnie od rodzaju zdarzenia prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie leczonej DAB + TRA było od ok. 3 do ok. 19 razy większe niż w przypadku chorych przyjmujących placebo.

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 4\%$ chorych z grupy DAB + TRA na podstawie publikacji Long 2017

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	180 (41)	61 (14)	2,93 (2,26; 3,79); p<0,0001	27,26 (21,58; 32,93); p<0,0001
Gorączka	23 (5)	2 (<1)	11,42 (2,71; 48,14); p=0,0009	4,82 (2,63; 7,02); p<0,0001

Zdarzenie	DAB + TRA N=435	PLC N=432	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Zmęczenie	19 (4)	1 (<1)	18,87 (2,54; 140,33); p=0,0041	4,14 (2,16; 6,11); p<0,0001
Podwyższony poziom ALT	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,0072	3,45 (1,62; 5,27); p=0,0002
Podwyższony poziom AST	16 (4)	1 (<1)	15,89 (2,12; 119,29); p=0,0072	3,45 (1,62; 5,27); p=0,0002
Nadciśnienie	25 (6)	8 (2)	3,10 (1,42; 6,80); p=0,0047	3,90 (1,37; 6,43); p=0,0025

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

7.1.2. Wyniki metaanalizy sieciowej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne (Koruth 2019 i Toor 2019), przedstawiające wyniki metaanalizy sieciowej danych z badań RCT dotyczących leczenia adjuwantowego pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry. Obie metaanalizy poprzedzone były przeglądem systematycznym literatury.

W abstrakcie Koruth 2019 podano, że przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała zbliżone wyniki pod względem poprawy RFS (przeżycie bez nawrotów choroby) i DMFS (przeżycie wolne od odległych przerzutów) dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z pembrolizumabem (brak danych dla DMFS). Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem wiązała się ze statystycznie istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (DAEs, ang. discontinuations due to adverse events) w porównaniu z niwolumabem oraz podobną częstością w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. serious adverse events) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

W abstrakcie Toor 2019 podano, że przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała brak statystycznie istotnej różnicy pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania niwolumabu z pembrolizumabem (HR=0,88; 95% przedział wiarygodności [CrI, ang. credible interval] 0,62; 1,24) oraz dla porównania niwolumabu z dabrafenibem i trametynibem (HR=1,07; 95%CrI: 0,77; 1,48). Wyniki analizy przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR dały odmienne wyniki, niż przy założeniu stałej wartości HR:

- w trakcie leczenia stosowanie niwolumabu skutkowało IS zmniejszaniem w czasie ryzyka nawrotu choroby w porównaniu z terapią skojarzoną DAB+TRAM (po 3 miesiącach terapii HR wyniósł 5,25 (95%CrI: 2,82, 10,46), natomiast po 30 miesiącach HR=0,26 (95%CrI: 0,12; 0,56));
- w porównaniu z pembrolizumabem, terapia niwolumabem wiązała się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka nawrotu choroby po 1 miesiącu terapii (HR=0,31; 95%CrI: 0,10; 0,93), jednak wyniki po tym okresie były porównywalne dla obu terapii.

Niwolumab wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i trametynibem.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Keytruda, w tym w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Tabela 25. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji przeprowadzona przez EMA (źródło: EPAR – Assessment report Keytruda)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Pembrolizumab wykazał statystycznie istotną poprawę RFS w porównaniu z placebo u pacjentów PD-L1 pozytywnych, gdy stosowano go jako leczenie uzupełniające w czerniaku skóry z zajęciem węzłów chłonnych po całkowitej resekcji. Dane zostały poparte analizami w podgrupach i analizami wrażliwości, które odzwierciedlają korzyść RFS obserwowaną w całej populacji.</p>	<p>Pod względem bezpieczeństwa nie zidentyfikowano nowych zagrożeń bezpieczeństwa w badaniu KN-054, a profil bezpieczeństwa jest podobny do tego, który wcześniej opisano dla pembrolizumabu. Odnotowano zwiększoną częstość reakcji immunologicznych, a wśród najczęściej raportowanych były dysfunkcja tarczycy, cukrzyca typu 1 i zapalenie jelita grubego. Uznano je jednak za dopuszczalne zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL, jak również w dodatkowych raportach związanych z minimalizacją ryzyka. Należy zauważyć, że częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych związanych z pembrolizumabem była wyższa niż wcześniej obserwowano, najprawdopodobniej ze względu na dłuższą ekspozycję na leczenie w KEYNOTE-054 niż we wcześniejszych badaniach.</p>	<p>EMA uznało, że skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo została wykazana w leczeniu czerniaka adjuwantowego u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy zostali poddani całkowitej resekcji. Ponadto nie zaobserwowano nowych zagrożeń bezpieczeństwa, dlatego też stosunek korzyści do ryzyka został uznany za pozytywny.</p>

Skróty: RFS – czas przeżycia wolny od nawrotu choroby, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, EMA – Europejska Agencja Leków

Źródło: EPAR – Assessment report Keytruda

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z odnalezionymi najnowszymi wytycznymi jako terapie uzupełniające po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania, rekomendowana jest terapia niwolumabem, a w subpopulacji pacjentów z obecną mutacją BRAF V600, również terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem. Dodatkowo, od końca 2018 r., zarówno niwolumab jak i terapia skojarzona DAB+TRA są zarejestrowane na terenie UE jako terapie adjuwantowe po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania (dabrafenib i trametynib u pacjentów z BRAF V600). Z tego względu, w ramach niniejszego raportu, powyższe leki przyjęto jako komparatory dodatkowe.

Zgodnie z danymi ze zlecenia MZ, wnioskowana jest refundacja 3-miesięcznej terapii, w trakcie której przyjęto zużycie 10 fiolek leku Keytruda. Każda z fiolek zawiera 100 mg pembrolizumabu. Założone w zleceniu dawkowanie jest zgodne z ChPL i wynosi 200 mg PEMBR podawane co 3 tygodnie.

Należy zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Keytruda, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu MZ, jest wyższa od ceny leku z aktualnego Obwieszczenia MZ. W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia w wariacie ceny leku Opdivo wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku.

Dodatkowo analitycy obliczyli również koszty terapii pembrolizumabem oraz komparatorów wg ważonych udziałami cen oszacowanych na podstawie komunikatu DGL. Do obliczeń przyjęto okres od lipca do listopada 2018 roku, ze względu na duży spadek cen leków Opdivo i Keytruda w połowie tego roku.

Dawkowanie komparatorów przyjęto wg ChPL leków Tafinlar, Mekinist oraz Opdivo. Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego 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. Dawkowanie niwolumabu wynosi 3 mg/kg m.c. Jako średnią masę ciała pacjenta przyjęto 80 kg, korzystając z informacji zawartych w rozpatrywanym obecnie w AOTMiT, raporcie oceniającym niwolumab we wskazaniu identycznym jak wnioskowane.

Obliczenia przeprowadzono dla okresu 3 miesięcy (zakładany okres refundacji we wniosku MZ) oraz 1 roku, gdyż zgodnie z ChPL Keytruda, ChPL Opdivo, ChPL Mekinist oraz ChPL Tafinlar w adjuwantowej terapii czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres do 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności.

Liczba podań oraz dawek leków w okresie 3 miesięcy oraz 1 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Liczba dawek oraz liczba zużytych mg poszczególnych produktów leczniczych

Produkt leczniczy	Liczba dawek na 3 miesiące	Liczba dawek na rok
Opdivo (niwolumab)	7	27
Keytruda (pembrolizumab)	5	18
Tafinlar (dabrafenib)	91	365
Mekinist (trametynib)	91	365

Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 169 tys. zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie ok. 69 tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 113 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 68 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej DAB+TRA dla 1 pacjenta wyniesie ok. 184 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 92 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL. W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii pembrolizumabem oraz komparatorów tj. niwolumabu oraz terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

Tabela 27. Dane kosztowe dla terapii lekiem Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (niwolumab) i terapii skojarzonej Mekinist (trametynib) + Tafinlar (dabrafenib) w przeliczeniu na jednego pacjenta

Dane kosztowe	Wg ceny z Obwieszczenia MZ [brutto PLN]	Wg ceny z komunikatu DGL [brutto PLN]

Dane kosztowe	Wg ceny z Obwieszczenia MZ [brutto PLN]	Wg ceny z komunikatu DGL [brutto PLN]
Koszt 3 miesięcznej terapii		
Keytruda (pembrolizumab)	168 995	69 343
Opdivo (niwolumab)	112 699	68 124
Mekinist +Tafinlar (tramety nib + dabrafenib)	184 495	91 796
Koszt rocznej terapii		
Keytruda (pembrolizumab)	608 383	249 635
Opdivo (niwolumab)	434 698	262 764
Mekinist +Tafinlar (tramety nib + dabrafenib)	740 007	368 191

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

Dane na temat szacunkowej populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych w ramach przygotowania raportu oceniającego stosowanie leku Opdivo we wskazaniu analogicznym do ocenianego. Eksperti szacują populację docelową na 400-500 pacjentów rocznie. Do obliczeń przyjęto średnią z tych szacunków, czyli 450 chorych.

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.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące, koszt terapii pembrolizumabem dla płatnika publicznego wyniesie ok. 31,2 mln zł. Dla niwolumabu koszt wyniesie ok. 30,7 mln zł. W przypadku gdy pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii pembrolizumabem wyniesie ok. 112,3 mln zł, a niwolumabem ok. 118,2 mln zł. W niniejszym opracowaniu nie przedstawiano kosztów terapii skojarzonej DAB+TRA, gdyż stosowana jest ona w węższej populacji docelowej, ograniczonej do pacjentów, u których wykazano mutację w genie BRAF. Stosowane obliczenia znajdują się w raporcie OT.422.12.2019.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Lek	Koszt w skali 3 miesięcy dla populacji docelowej [PLN]	Koszt w skali roku dla populacji docelowej [PLN]
Keytruda (pembrolizumab)	31 204 429	112 335 943
Opdivo (niwolumab)	30 655 844	118 243 969

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <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>,
- www.guideline.gov.

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.02.2019 r. W związku ze znacznymi zmianami w zakresie sposobu postępowania w leczeniu czerniaka w ostatnich latach, w opracowaniu uwzględniono wytyczne publikacje z ostatnich 5 lat.

Zgodnie z zebranymi wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomią stosowane mogą być (ta sama siła zaleceń):

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600,
- obserwacja (zgodnie z NCCN 2019).

W najnowszych wytycznych NCCN usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa.

W stanowisku polskich ekspertów z 2017 roku (Rutkowski 2017) wskazano, że nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u niektórych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu na przeżycie całkowite tych terapii oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych. W wytycznych tych (poza najstarszymi zidentyfikowanymi wytycznymi European Society for Medical Oncology z 2015 r.) ponadto wskazywano na trwające wtedy procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynibu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu III stadium czerniaka po resekcji.

Aktualnie niwolumab (Opdivo) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Natomiast pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji u dorosłych chorych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Stanowisko ekspertów 2017 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.</p> <p><i>Obecnie nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.</i></p> <p><i>Interferon α-2b w dużych dawkach został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej m.in. do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III. Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, natomiast dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego interferonem α-2b odnieść mogą chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem 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.</i></p> <p><i>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</i></p> <p><i>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Wyniki jedyne zakończone badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej radioterapii po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone. Nie należy stosować uzupełniającej radioterapii po radykalnej limfadenektomii.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego zalecanym leczeniem podstawowym jest obserwacja ultrasonograficzna 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 kategoria 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"> ○ niwolumabu [kategoria 1] lub ○ pembrolizumabu [kategoria 1] lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dabrafen bu/trametytyn bu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] lub ○ 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/trametytynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></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>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>U pacjentów w III stadium choroby, u których wyniki biopsji wartowniczego węzła chłonного wskazują na mikroprzerzuty należy rozważyć całkowitą limfadenektomię.</p> <p>Pacjentom z wyczuwalnym czerniakiem stopnia IIIB-C lub zajęciem węzłów w obrazowaniu należy zaproponować limfadenektomię.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) pacjentom w stadium IIIA czerniaka.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej pacjentom w stadium IIIB lub IIIC choroby, chyba że przewidywane zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu przewyższa ryzyko znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Jeśli konieczna jest terapia paliatywna przerzutów tranzytowych, należy zaproponować leczenie chirurgiczne jako pierwszą opcję terapeutyczną. Jeśli nie jest ona odpowiednia, należy rozważyć jedną z następujących opcji: leczenie systemowe, izolowaną infuzję kończyny, izolowaną perfuzję kończyny, radioterapię, elektrochemioterapię, laser CO₂ lub środek stosowany miejscowo, np. imikwimod.</p> <p>W przypadku powierzchownych przerzutów skórnych należy rozważyć zastosowanie miejscowego imikwimodu.</p> <p><i>Konflikt interesów zadeklarowało 15 z 17 członków grupy opracowującej wytyczne. Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.</p> <p>Stosowanie niwolumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub chorobą przerzutową. Terapia ta jest zalecana 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><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2018a (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania dabrafenibu razem z trametynibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.</p> <p>Dabrafenib stosowany razem z trametyn bem jest zalecany, zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, jako opcja terapii uzupełniającej (adjuwantowej) u dorosłych pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III i stwierdzoną mutacją BRAF V600. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku zapewnienia przez producenta uzgodnionych warunków.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NICE 2018b (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych po całkowitej resekcji. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania</u></p> <p>Powinno się rozważyć uzupełniającą radioterapię u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry stopnia IIIB lub IIIC po przedyskutowaniu ryzyka miejscowych nawrotów i korzyści oraz ryzyka radioterapii, w tym ryzyka znaczących działań niepożądanych (R).</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>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Symbolem R oznaczono silne rekomendacje interwencji, które powinny/nie powinny być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendację 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 rekomendację 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>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><u>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</u></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><u>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></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 oraz inhibitorów BRAF/MEK (wemurafenibu w monoterapii lub terapii dabrafenbem i trametynibem).</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 11 z 12 autorów publikacji. Jeden autor zadeklarował brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></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><i>Konflikty interesów zgłosiło 2 z 5 autorów publikacji. Pozostali zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>

Skróty: AJCC – American Joint Committee on Cancer, CTLA – antygen związany z limfocytami typu T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenami

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce we wskazaniu ICD-10: C43 (nowotwór złośliwy skóry) refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2b, melfalan, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna i winorelbina. Ponadto w ramach programów lekowych finansowane są:

- wemurafenib i kobimetynib w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48);
- ipilimumab, niwolumab lub pembrolizumab w leczeniu czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (program B.59);
- terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48).

W leczeniu czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji najnowsze wytyczne NCCN oraz NICE zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600. Dodatkowo NCCN wskazuje na możliwość stosowania wyłącznie obserwacji.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej w niniejszej analizie przyjęto obserwację (placebo).

Dodatkowo zarówno niwolumab jak i terapia skojarzona dabrafenib/trametynib są zarejestrowane na terenie UE jako terapie adjuwantowe po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania (dabrafenib i trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600). Z tego względu, w ramach niniejszego raportu, powyższe leki przyjęto jako komparatory dodatkowe.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Coens 2018 (abstrakt konferencyjny)	Coens C, Bottomley A, Blank CU, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. Melanoma and other skin tumours. Volume 29, Supplement 8. Data publikacji: październik 2018.
Egermont 2018	Eggermont A, M, M, Blan C, U, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma, The New England Journal of Medicine 2018, 378, 1789-1801.
Keynote-054 Appendix	Supplement to: Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
Keynote-054 Protocol	Protocol for: Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny)	Koruth, R, M, Sharma2, R, Kanters2, S, et.al., Dabrafen b and Trametytib combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 126, 2019.
Toor 2019 (abstrakt konferencyjny)	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). Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 167, 2019.

Rekomendacje kliniczne

EDF/EADO/ EORTC 2016	Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer. 2016 Aug;63:201-17.
ESMO 2015	Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32.
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 1.2019.
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. NICE guideline Published: 29 July 2015. Updated June 2018.
NICE 2018a	National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance Published: 17 October 2018.
NICE 2018b	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance Published: 19 December 2018.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance Published: 23 January 2019.
Rutkowski 2017	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka-Warzocho E, Świtaj T, Kozak K, Fijtuch J, Kawecki A, Rudnicka L, Owczarek W, Krzakowski M. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract 2017;13: 241–258.
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. January 2017.

Pozostałe publikacje

AWA Opdivo_Yervoy 2017	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. OT.4331.11.2017.
Raport Opdivo 2019	AOTMiT. Raport Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające. Nr: OT.422.14.2019
ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda
ChPL Tafinlar	Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar
ChPL Mekinist	Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo
EPAR Keytruda	Assessment report Keytruda (pembrolizumab). 18 October 2018. EMA/800978/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Rutkowski 2018	Rutkowski P, Wysocki P, J, Świtaj T, i in. Progress in adjuvant treatment of melanoma patients. Review article, 2018.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (melanoma) OR melanoma[MeSH Terms]	124583
2	Search (((((resectable) OR resection) OR resected) OR surgical) OR surgically) OR adjuvant	3858048
3	Search ((((((pembrolizumab) OR pembrolizumab[MeSH Terms]) OR keytruda) OR mk-3475) OR mk 3475) OR mk3475	2235
4	Search (((((((pembrolizumab) OR pembrolizumab[MeSH Terms]) OR keytruda) OR mk-3475) OR mk 3475) OR mk3475)) AND (((((resectable) OR resection) OR resected) OR surgical) OR surgically) OR adjuvant)) AND ((melanoma) OR melanoma[MeSH Terms])	114

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp melanoma/	129712
2	melanoma.ab,kw,ti.	128879
3	1 or 2	160367
4	resectable.ab,kw,ti.	18901
5	resection.ab,kw,ti.	345369
6	resected.ab,kw,ti.	89256
7	surgical.ab,kw,ti.	1059709
8	surgically.ab,kw,ti.	95955
9	adjuvant.ab,kw,ti.	176755
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1468840
11	exp pembrolizumab/	8479
12	pembrolizumab.ab,kw,ti.	4591
13	keytruda.ab,kw,ti.	145
14	mk-3475.ab,kw,ti.	231
15	mk 3475.ab,kw,ti.	231
16	mk3475.ab,kw,ti.	13
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	8856
18	3 and 10 and 17	308

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	melanoma	4293
2	resectable or resected or resection or surgically or surgical or adjuvant	105255
3	pembrolizumab or keytruda or mk-3475 or mk 3475 or mk3475	642
4	#1 and #2 and #3	40

13.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii pembrolizumabem

