

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, listopad 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.1.1 Etiologia i patogenezę	8
2.1.2 Rozpoznawanie.....	8
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.1.4 Epidemiologia	17
2.1.5 Obciążenie chorobą	25
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne zgodnie z najnowszymi polskimi zaleceniami	27
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu adiuwantowym czerniaka zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi.....	34
2.2 Wybór populacji docelowej	39
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	39
3 Interwencja	44
3.1 Charakterystyka interwencji	45
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	46
3.1.2 Przeciwwskazania.....	47
3.1.3 Przedawkowanie	47
3.1.4 Działania niepożądane	47
3.2 Status refundacyjny w Polsce	51
3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumumabu.....	54
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej.....	56
3.2.3 Wnioskowana cena.....	57
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT	58
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	75
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	76
3.3 Komparatory.....	80
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	80
4 Efekty zdrowotne	83
4.1 Rodzaj i jakość dowodów	85
5 Podsumowanie	87
6 Aneks	88
6.1 Program lekowy: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)	88
Spis rysunków	91

Spis tabel	92
Bibliografia	94

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLND	radykałana limadenektomia (ang. <i>completion lymph node dissection</i>)
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
PI	ipilimumab
HRQoL	jakość życia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®; NIVO) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ICD-10 C 43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry. Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV). Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry.

W chwili rozpoznania u około 90% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 10% i mniej niż 5% chorych. 5-letnie przeżycie chorych na czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania wynosi odpowiednio 41% lub poniżej 10%.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 5,1/100 000 (ponad 3000 zachorowań rocznie i ok. 1400 zgonów rocznie). Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat.

Bezpośrednie koszty leczenia chorych z czerniakiem wzrastają w kolejnych stadiach choroby, dlatego tak istotna jest prewencja nawrotów/progresji. Nawroty czerniaka występują u ok. 70% pacjentów leczonych w stadium III. Większość z nich ma miejsce w ciągu pięciu lat, obejmuje odległe przerzuty i wiąże się z wysokim obciążeniem chorobą. Oprócz skrócenia długości życia u chorych z czerniakiem, chorzy mogą doświadczyć znacznego spadku jakości życia związanej ze zdrowiem. Ponadto, czerniak ma najwyższy koszt utraty produktywności na 1 zgon w porównaniu z innymi nowotworami.

Zgodnie z danymi *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami czerniak w 2016 r. w Polsce przyczynił się do utraty 83,78 lat życia w zdrowiu na 100 000 osób (0,27% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym niwolumabu. Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie ankiety wypełnionej przez 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu czerniaka i wynosi ona [REDACTED]

W odnalezionych wytycznych klinicznych (NCCN, NCI, ESMO) zaleca się włączanie chorych do badań klinicznych nad potencjalnymi terapiami adiuwantowymi. Terapia adiuwantowa nie jest wymieniana w żadnych z odnalezionych wytycznych dotyczących czerniaka w IV stopniu zaawansowania, a w III stopniu zaawansowania jako możliwe leczenie uzupełniające wymieniany jest interferon alfa (w Polsce refundowany w leczeniu czerniaka skóry w ramach katalogu chemioterapii), jednakże z powodu małej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności nie jest to powszechna opcja terapeutyczna. Co więcej, w polskich wytycznych nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia). Wśród potencjalnych opcji leczenia czerniaka w przyszłości wymienia się: niwolumab, dabrafenib/trametynib, ipilimumab, wemurafenib i chemioterapię. Zarówno niwolumab jak i dabrafenib/trametynib zostały zarejestrowane w Europie w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem po dacie publikacji aktualnych wytycznych.

Obecnie niwolumab zarejestrowany jest w Europie w czerniaku w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych oraz jako monoterapia w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób

nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu w terapii adiuwantowej ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego.

Obecnie w Polsce leczenie czerniaka niwolumabem jest refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD - 10 C43)” – wnioskowane wskazanie dotyczy wcześniejszego etapu leczenia niż obecnie refundowane w programie lekowym. We wnioskowanym wskazaniu w Polsce refundowany jest obecnie jedynie interferon alfa-2b. Terapia ta nie jest jednak powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii. W związku z tym technologią alternatywną (komparatorem) dla niwolumabu w ramach niniejszej analizy jest obserwacja (brak leczenia, placebo).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu do obserwacji.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).
Interwencja (I)	niwolumab
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • obserwacja (placebo)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®; NIVO) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. *melanoma*; ICD-10 C 43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania daratumumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Czerniak (I CD-10 C43, łac., ang. *melanoma*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry (ok. 90%), rzadziej błon śluzowych lub błony naczyńiowej gałki ocznej (Szczeklik 2016, Michalska-Jakubus 2006).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu promieniowania UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzenia odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów CDKN2A i CDK4, stwierdzone w części czerniaków zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych, Szczeklik 2016).

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych, ang. *familial atypical mole syndrome - FAMS*; Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Do zmian na podłożu których może się rozwinąć czerniak, należą: znamiona melanocytowe (powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które ujawniają się w różnym okresie życia) oraz bardzo rzadko plamy barwnikowe (Szczeklik 2016).

2.1.2 Rozpoznawanie

Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry (tzn. informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze lub wystąpieniu nowych znamion) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (np. oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie; Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry, które powinno być przeprowadzane przez każdego lekarza podczas wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Zasadą badania jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu z uwzględnieniem okolic trudno dostępnych (głowa, stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu; Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce, jest dermoskopia (dermatoskopia). Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostszą techniką demoskopową (tzw. trzypunktowa skala dermoskopowa) opiera

się na podejrzeniu klinicznym czerniaka w przypadku spełnienia dwu z trzech następujących kryteriów: 1) asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany, 2) atypowa siatka barwnikowa, 3) niebiesko-biały welon. Czułość tej metody diagnostycznej dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2%. Inne metody analizy dermoskopowej, w tym metoda demoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala siedmiopunktowa, metoda Menzies lub algorytm CASH (ang. *color, architecture, symmetry, homogeneity*), charakteryzuje porównywalna czułość przy nieco większej swoistości. Należy podkreślić, że te systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, w tym zmian na skórze dłoni i stóp, na skórze owłosionej głowy, skórze twarzy lub błonach śluzowych jamy ustnej oraz narządów płciowych. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych, opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji. W przypadku zespołu znamion atypowych dobrą praktyką, dostępną dla wszystkich, jest gromadzenie dokumentacji fotograficznej zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz obserwowanych zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych. (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Wstępne rozpoznanie dermoskopowe można zweryfikować za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej. W uzasadnionych przypadkach, gdy biopsja wycinająca nie jest możliwa (np. przy podejrzeniu czerniaka w obrębie rozległych znamion wrodzonych u małych dzieci), możliwe jest wykonanie biopsji do badania histopatologicznego pod kontrolą demoskopu (Rutkowski 2017).

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej – LDH), badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcji tylna-przedniej i bocznej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bez objawów nie ma potrzeby wykonywania innych badań dodatkowych, co dotyczy przede wszystkim komputerowej tomografii (KT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Wykonanie badania KT lub PET obecnie może być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych) lub izolowanych przerzutów do narządów odległych. W przypadku klinicznych przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych wskazane jest wykonanie badania KT lub rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging - MRI*) miednicy i jamy brzusznej (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

U chorych z przerzutami czerniaka w węzłach chłonnych lub skórze z nieznanego ogniska pierwotnego obowiązuje staranne poszukiwanie ewentualnej zmiany pierwotnej (zwłaszcza na skórze owłosionej głowy, błonach śluzowych) oraz zebranie starannego wywiadu (np. w kierunku zmian poddanych w przeszłości ablacyjnym metodom z zakresu medycyny kosmetycznej; Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Stany, które należy uwzględnić podczas różnicowania wczesnego i rozwiniętego czerniaka skóry patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Stadium	Charakterystyka stadium
Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> - znamię barwnikowe lub melanocytarne (naevus pigmentosus), w tym znamię łączące (naevus melanocyticus junctionalis, marginalis), znamię złożone (naevus melanocyticus compositus) - znamię błękitne (<i>naevus coeruleus</i>) - plama soczewicowata (<i>lentigo simplex</i>) - rogowacenie słoneczne barwnikowe - powierzchniowy rak podstawnkomórkowy skóry (<i>carcinoma basocellulare superficiale</i>) - znamię Spitza - tatuaż
Czerniak rozwinięty (zaawansowany miejscowo)	<ul style="list-style-type: none"> - brodawka łojotokowa (<i>verruca seborrhoica, keratosis seborrhoica</i>) - włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) - rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) - rak podstawnkomórkowy barwnikowy (<i>carcinoma basocellulare pigmentosum</i>) - naczynek (<i>haemangioma</i>) - wynaczynienie żyłne - ziarniak ropotwórczy, ziarniak naczyńniowy (<i>granuloma pyogenicum, teleangiectaticum</i>) - barwnikowy torbielak potowy - mięsak Kaposiego - kłębczak (<i>glomus tumor</i>) - inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe - grzybica paznokci - krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany, które rozwinęły się de novo lub na podłożu znamienia barwnikowego (zgrubienie, zmiana powierzchni, zabarwienia i brzegów lub wystąpienie swędzenia i/lub krwawienia). Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie (patrz tabela poniżej). Podstawowy system kliniczny ABCD(E) używany jest obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż umożliwia identyfikację znaczącej części czerniaków, w tym głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Nie może on jednak służyć jako przesiewowe narzędzie diagnostyczne w praktyce klinicznej. System kliniczny ABCD(E) nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków, w tym czerniaków wczesnych (poniżej 5 mm), czerniaków guzkowych (które zazwyczaj nie wykazują heterogenności barw i nieregularności brzegu) oraz czerniaków bezbarwnikowych, a także zmian w obrębie skóry owłosionej głowy (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Cienkie czerniaki (< 1 mm grubości według Breslowa) są przeważnie wykrywane przypadkowo w czasie badania lekarskiego, natomiast bardzo rzadko przez chorego lub członków jego rodziny (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

W przebiegu choroby obserwuje się naciekanie coraz głębszych warstw skóry i występowanie przerzutów do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego. W stadium III zaawansowania czerniaka (patrz niżej) występują przerzuty do regionalnych węzłów

chłonnych, a w stadium IV – przerzuty w narządach odległych – do innych miejsc na skórze, podskórnym tkankach miękkich, płuc, wątroby i mózgu (stadium IV; KRN czerniak).

Tab. 3. Obraz kliniczny czerniaków - kliniczne zasady ABCD(E) (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Stadium	Charakterystyka stadium
A (ang. asymmetry)	asymetria (czerniak jest asymetryczny względem każdej osi w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także ma obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanymi mianem wysp)
B (ang. borders)	brzeży nierówne i postrzępione
C (ang. color)	kolor różnorodny (od jasnobrązowego po czarny, stalowy) z nierównomiernym rozkładem barwnika, często z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D (ang. diameter)	średnica większa niż 5 mm lub dynamika zmian morfologicznych w guzie
E (ang. elevation lub evolution)	uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka; cienkie czerniaki (grubość ≤ 1 mm według Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększanie średnicy

Identyfikacja klinicznych i patomorfologicznych cech rokowniczych ma na celu zrozumienie biologii nowotworu oraz ułatwienie zaplanowania właściwego leczenia dla indywidualnego chorego z uwzględnieniem ryzyka nawrotu choroby i prawdopodobieństwa przeżycia po terapii (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

Czynniki rokownicze (Rutkowski 2017):

- Pierwotne ognisko czerniaka: Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (według Breslowa) i obecność (mikro-)owrodzenia ogniska pierwotnego. Obecnie stwierdzono również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby oraz mikrosatelitozy jako składnika cechy N. Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM (patrz niżej).
- Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego): Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych na czerniaki skóry. W przypadku obecności przerzutów najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) w porównaniu z makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Dodatkowym istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie chorych w grupie z przerzutami do węzłów chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego.
- Przerzuty w narządach odległych (IV stopień zaawansowania klinicznego): Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Obowiązujący od 2010 r. system klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) na podstawie analizy wieloczynnikowej danych ponad 38 000 chorych (Rutkowski 2016; Balch 2009). Obecnie dostępna jest aktualizacja obowiązująca od stycznia 2018 r., tj. 8-ma edycja systemu klasyfikacji nowotworów wg AJCC opracowana na podstawie analizy ponad 46 000 chorych (patrz tabela poniżej; Gershenwald 2017).

Kategorie systemu TNM zgodnie z oceną zaawansowania czerniaka według AJCC 8-jej edycji (NCCN, Rutkowski 2017):

1) Guz pierwotny - cecha T:

- TX – nie można ocenić grubości guza pierwotnego
- T0 – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
- Tis – czerniak in situ (tj. nieinwazyjny)
- T1 – czerniak o grubości ≤ 1 mm,¹ status owrzodzenia nieznany lub nieokreślony:
 - T1a – czerniak o grubości $< 0,8$ mm bez owrzodzenia;
 - T2a – czerniak o grubości $< 0,8$ mm z owrzodzeniem lub czerniak o grubości 0,8-1,0 mm z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia;
- T2 – czerniak o grubości $> 1,0$ - $2,0$ mm, status owrzodzenia nieznany lub nieokreślony:
 - T2a – czerniak o grubości $> 1,0$ - $2,0$ mm, bez owrzodzenia;
 - T2b – czerniak o grubości $> 1,0$ - $2,0$ mm, z owrzodzeniem;
- T3 – czerniak o grubości $> 2,0$ - $4,0$ mm, status owrzodzenia nieznany lub nieokreślony:
 - T3a – czerniak o grubości $> 2,0$ - $4,0$ mm, bez owrzodzenia;
 - T3b – czerniak o grubości $> 2,0$ - $4,0$ mm, z owrzodzeniem;
- T4 – czerniak o grubości $> 4,0$ mm, status owrzodzenia nieznany lub nieokreślony:
 - T4a – czerniak o grubości $> 4,0$ mm, bez owrzodzenia;
 - T4b – czerniak o grubości $> 4,0$ mm, z owrzodzeniem;

2) Regionalne węzły chłonne - cecha N:

- NX – nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych;
- N0 – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych;
- N1 – jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutu in-transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych:

¹ wg AJCC 7th T1a bez owrzodzenia i liczba mitoz $< 1/\text{mm}^2$. T2a z owrzodzeniem lub liczbą mitoz $\geq 1/\text{mm}^2$ (AJCC 7th).

- N1a – jeden klinicznie utajony węzeł zajęty przez nowotwór (tj. wykryty przez biopsję węzła wartowniczego)² bez przerzutu in transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N1b – jeden klinicznie wykryty węzeł zajęty przez nowotwór³ bez przerzutu in-transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N1c – obecność przerzutu in transit, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez choroby w regionalnych węzłach chłonnych;
 - N2 – stwierdza się przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych lub przerzuty in transit, satelitarnie i/lub mikrosatelitarnie z jednym węzłem zajęty przez nowotwór:
 - N2a – 2-3 klinicznie utajone węzły zajęte przez nowotwór (tj. wykryte przez biopsję węzła wartowniczego) bez przerzutów in transit, satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N2b – 2-3 węzły zajęte przez nowotwór, z których co najmniej 1 był wykryty klinicznie, bez przerzutów in transit, satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N2c – 1 klinicznie utajony lub klinicznie jawny węzeł zajęty przez nowotwór i obecność przerzutów in-transit, satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N3 – stwierdza się przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub przerzuty in-transit, satelitarnych lub mikrosatelitarnych w ≥ 2 węzłach zajętych przez nowotwór lub dowolna liczba pakietów węzłowych bez lub z przerzutami in-transit, satelitarnymi lub mikrosatelitarnymi:
 - N3a – ≥ 4 klinicznie utajone węzły zajęte przez nowotwór (tj. wykryte przez biopsję węzła wartowniczego) bez przerzutów in-transit, satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N3b – ≥ 4 węzły zajęte przez nowotwór, z których co najmniej jeden klinicznie wykryty lub obecność dowolnej liczby pakietów węzłowych, bez przerzutów in-transit, satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych;
 - N3c – ≥ 2 klinicznie utajone lub klinicznie wykryte węzły zajęte przez nowotwór z przerzutami in-transit, satelitarnymi i/lub mikrosatelitarnymi, i/lub dowolną liczbą pakietów węzłowych, z przerzutami in-transit, satelitarnymi i/lub mikrosatelitarnymi.
- 3) Przerzuty odległe:
- M0 – nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych;
 - M1 – stwierdza się obecność przerzutów odległych;

² Mikroprzerzut w węzle chłonny – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego (Rutkowski 2017).

³ Makroprzerzut w węzle chłonny – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii (Rutkowski 2017).

- o M1a – przerzuty odległe w skórze, tkance miękkiej, w tym w mięśniach i/lub pozaregionalnych węzłach chłonnych przy nie odnotowanym lub nieokreślonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy:
 - M1a(0) - przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
 - M1a(1) - przy podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
- o M1b – przerzuty w płucach z/lub bez M1a, przy nie odnotowanym lub nieokreślonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy:
 - M1b(0) - przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
 - M1b(1) - przy podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
- o M1c – przerzuty w pozostałych narządach trzewnych z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z/lub bez M1a lub M1b, przy nie odnotowanym lub nieokreślonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy:
 - M1c(0) - przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
 - M1c(1) - przy podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
- o M1d – przerzuty do OUN z/lub bez M1a/M1b/M1c, przy nie odnotowanym lub nieokreślonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy:
 - M1d(0) - przy prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy;
 - M1d(1) - przy podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy.

Stopnie zaawansowania wg klasyfikacji oceny zaawansowania czerniaka według TNM AJCC zebrano w poniższej tabeli.

Jako czerniak zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) klasyfikowane są czerniaki stopnia III lub IV według klasyfikacji TNM (IPI 2014).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania wg klasyfikacji oceny zaawansowania czerniaka według TNM AJCC 8-ej edycji (NCCN).

Stopnie kliniczne				Stopnie patologiczne			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	każdy T, Tis	≥N1	M0	IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
				IIIB	T0	N1b, N1c	M0
					T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
					T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
				IIIC	T0	N2b/c, N3b,c	M0
					T1a/b, T2a/b, T23a	N2c, N3a/b/c	M0
					T3b, T4a	każdy N≥N1	M0
					T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
				IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	każdy T	każdy N	M1	IV	każdy T, Tis	każdy N	M1

Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I - biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II - biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną szansę wyleczenia czerniaka skóry (Rutkowski 2017, PTOK 2014).

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 (Rutkowski 2017). Czerniaki są to nowotwory o wysokim odsetku wyleczeń, gdy zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do skóry. Najlepsze rokowanie stwierdza się u chorych z przerzutami do skóry, tkanki podskórnej i odległych węzłów chłonnych. Lepiej też rokują izolowane zmiany przerzutowe w płucach w stosunku do innych lokalizacji narządowych. Dziesięcioletnie przeżycie w grupie chorych na czerniaka o grubości ≤ 1 mm i bez owrzodzenia wynosi 97%. W ostatnich latach nastąpił postęp w leczeniu systemowym chorych na uogólnionego czerniaka skóry, niemniej wskaźniki przeżyć w tej grupie są nadal niezadowolające. Odsetek chorych przeżywających pięć lat gwałtownie spada wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania choroby. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 70-95%, w stadium regionalnego zaawansowania 20-70%, a w stadium uogólnienia 5-10% (Rutkowski 2017, KRN czerniak). Wskazuje się również, iż 5-letnie przeżycie chorych na czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania wynosi odpowiednio 41% lub poniżej 10% (Szczeklik 2016).

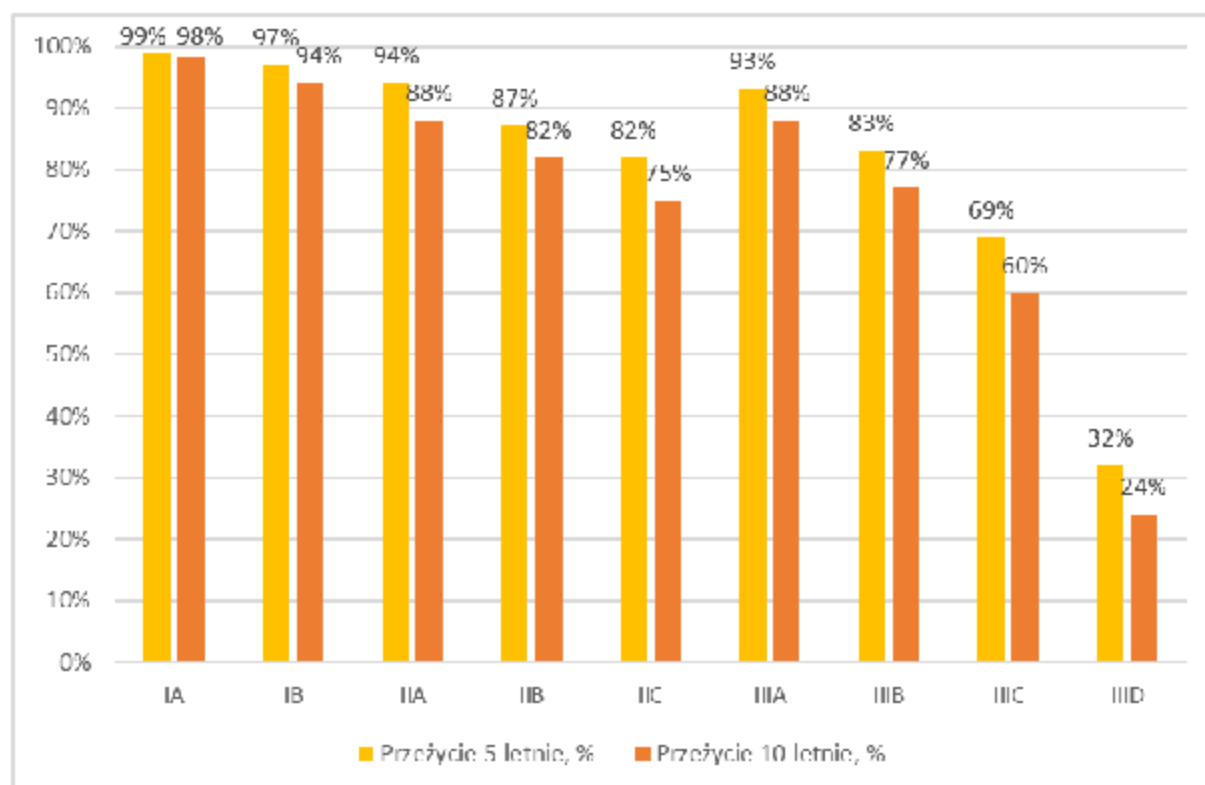
Mediana przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wynosi 37 miesięcy (Ruka 2006). Średni czas przeżycia chorych w stadium rozsiewu do narządów odległych wynosi 6-10 miesięcy (Koseła 2011).

Odsetki przeżyć 5- i 10-letnich w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wg najnowszych danych AJCC zestawiono na poniższym rys. **5-letnie ryzyko nawrotu wynosi:**

- **48% w stopniu IIIA,**
- **71% w IIIB,**
- **85% w IIIC,**

a 5-letnie przeżycie od wystąpienia pierwszego nawrotu wynosi jedynie 11-20% w stopniach zaawansowania IIIA-IIIC (Romano 2010). Pomimo wysokiego odsetka nawrotów, jedynie część chorych z czerniakiem w stopniu III dostaje leczenie adiuwantowe w celu zmniejszenia nawrotów – 2,6% UK, 7% Francja, 33,5% Niemcy (dotyczy stopnia zaawansowania IIIB/C; Harries 2017).

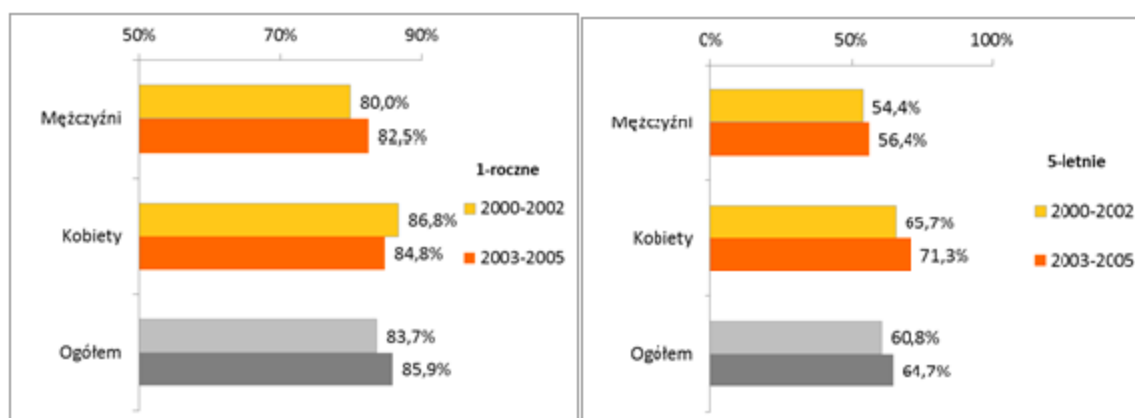
Rys. 1. Wskaźniki 5-letnich i 10-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (Gershenwald 2017).



Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka skóry w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 80,0% u mężczyzn i 86,8% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie wśród mężczyzn do 82,5%, natomiast wśród kobiet zmniejszył się o 2 punkty procentowe (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z czerniakiem skóry w ciągu pierwszej dekady XXI wzrosły: u mężczyzn o 2 punkty procentowe, natomiast u kobiet poprawa wskaźnika wynosiła 5,6 punktu procentowego (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 2. Wskaźniki 1-rocznych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na czerniaka skóry w Polsce (KRN epidemiologia).



Oprócz skrócenia długości życia u chorych z czerniakiem, chorzy mogą doświadczyć znacznego spadku jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL). HRQoL zwykle nie jest zmienione przed diagnozą, znaczne pogorszenie jakości życia zaobserwowano podczas diagnozy, podczas leczenia i w fazie obserwacji po zakończeniu leczenia. Po rozpoznaniu czerniaka pacjenci zgłaszali częściej ból, zmniejszoną energię, większą interferencję ze strony stresorów fizycznych i emocjonalnych oraz pogorszenie funkcjonowania emocjonalnego i ogólnego stanu zdrowia (Cornish 2009).

2.1.4 Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych (AWA 181/2016).

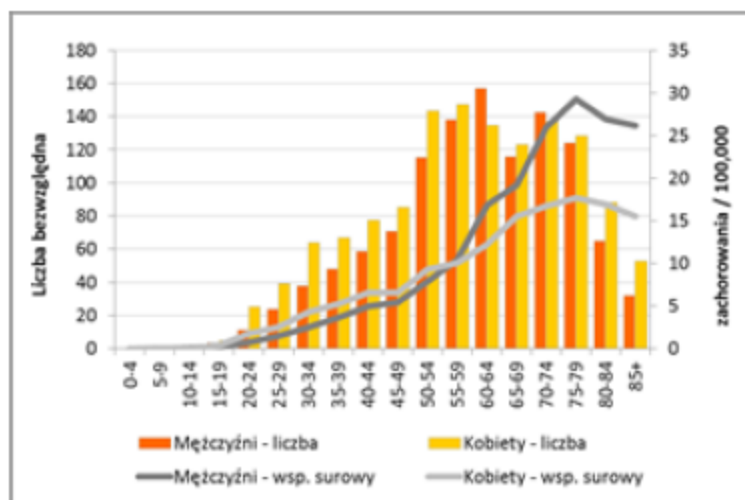
W Polsce czerniaki występują względnie rzadko - standaryzowany współczynnik zachorowalności dla mężczyzn wynosi około 6,0/100 000, a dla kobiet 5,5/100 000 (stan na 2015 r., Didkowska 2017), natomiast wg danych KRN w ostatnich latach (2011-2015) wystąpiło około 3100 zachorowań rocznie (około 1500 u mężczyzn i około 1600 u kobiet – średnia z danych KRN). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice liczby zachorowań (Rutkowski 2017). Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2,44/100 000 u mężczyzn i 1,47/100 000 u kobiet (stan na 2015 r., Didkowska 2017), a wg danych KRN ilość zgonów z powodu czerniaka w ostatnich latach (2011-2015) wynosi około 700 i 640 zgonów, odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Rutkowski 2017, średnia z danych KRN).

W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na czerniaka skóry była u obu płci prawie 2-krotnie niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) u obu płci. Umieralność z powodu czerniaka skóry w Polsce jest nieco wyższa niż przeciętna dla Unii Europejskiej (o około 20%, KRN epidemiologia).

Zgodnie z danymi KRN w 2010 r. udział czerniaka skóry w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi u mężczyzn około 1,7%, u kobiet 1,9%. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50 a 64 rokiem życia (ponad 1/3 u obu płci, patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat (Rutkowski 2017). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie

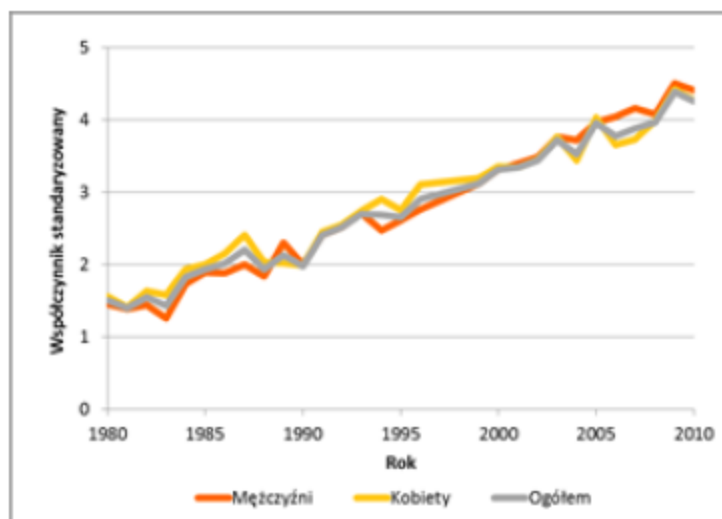
życia. Do połowy szóstej dekady życia cząstkowe współczynniki zachorowalności są wyższe u kobiet niż u mężczyzn (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 3. Liczba i współczynniki zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w 2010 roku (KRN epidemiologia).



Zachorowalność na czerniaka skóry wykazuje tendencję rosnącą u obu płci - współczynnik zachorowalności w ciągu trzech dekad wzrósł prawie 3-krotnie. U obu płci ryzyko zachorowania znajduje utrzymuje na tym samym poziomie - wskaźnik mężczyźni/kobiety w całym okresie jest bliski jedności (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

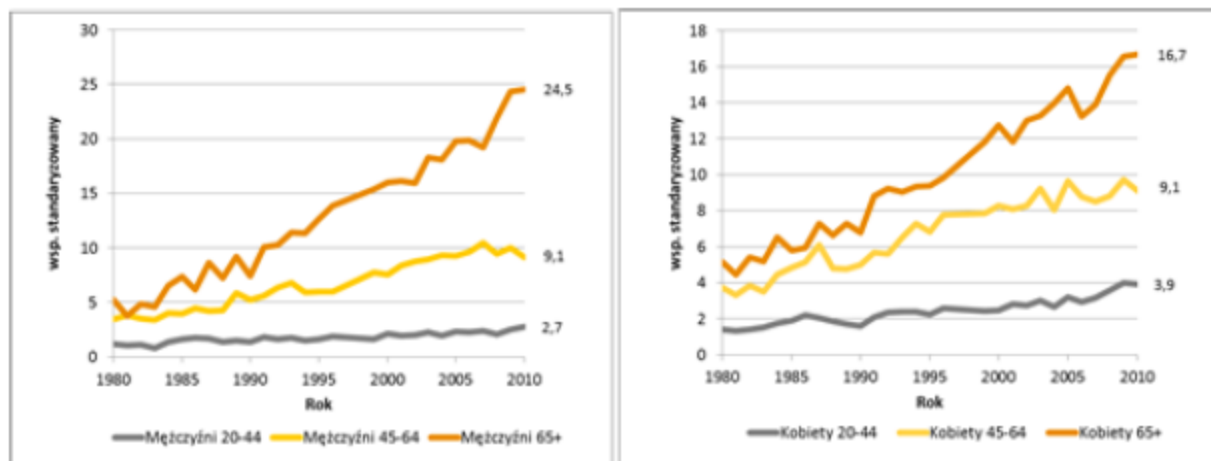
Rys. 4. Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1980-2010 (KRN epidemiologia).



U obu płci i we wszystkich grupach wiekowych od trzech dekad trwa wzrost zagrożenia czerniakiem skóry. Wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980-2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy - prawie 5-krotny (patrz rys. poniżej). Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet,

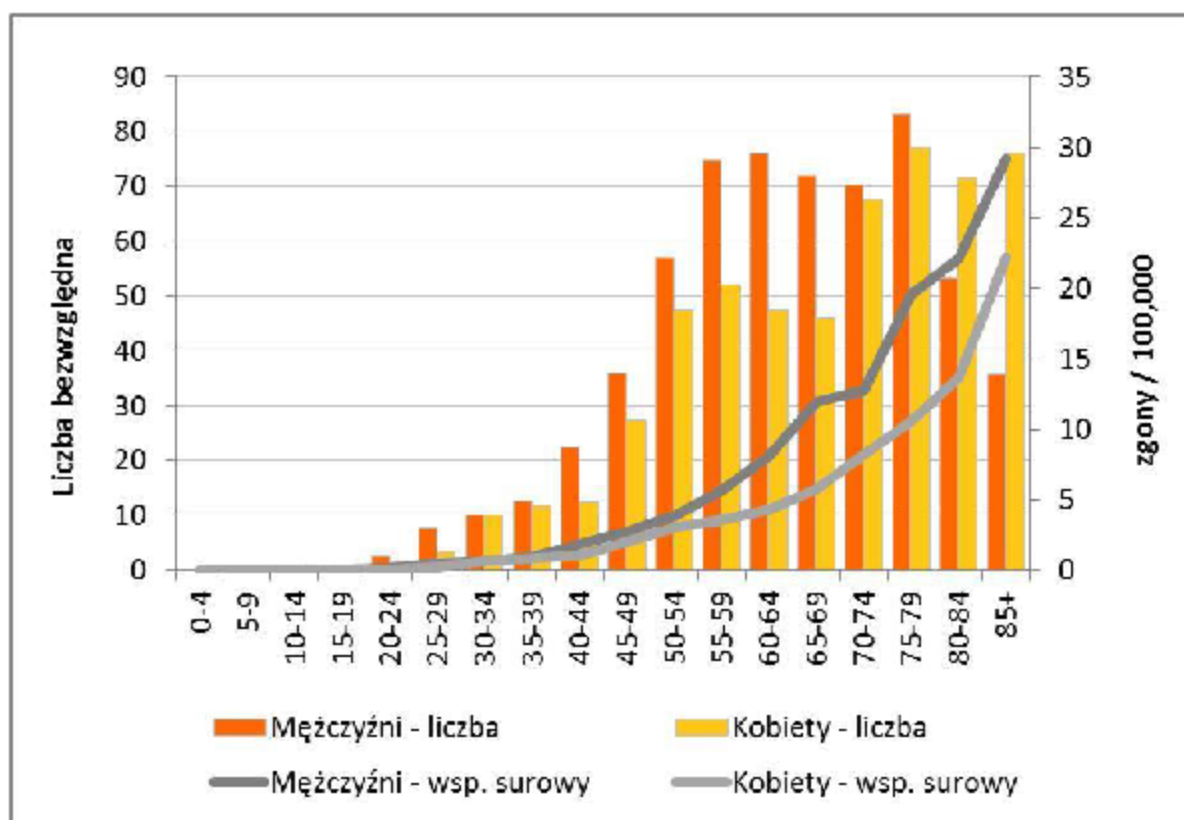
prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 5. Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku (KRN epidemiologia).



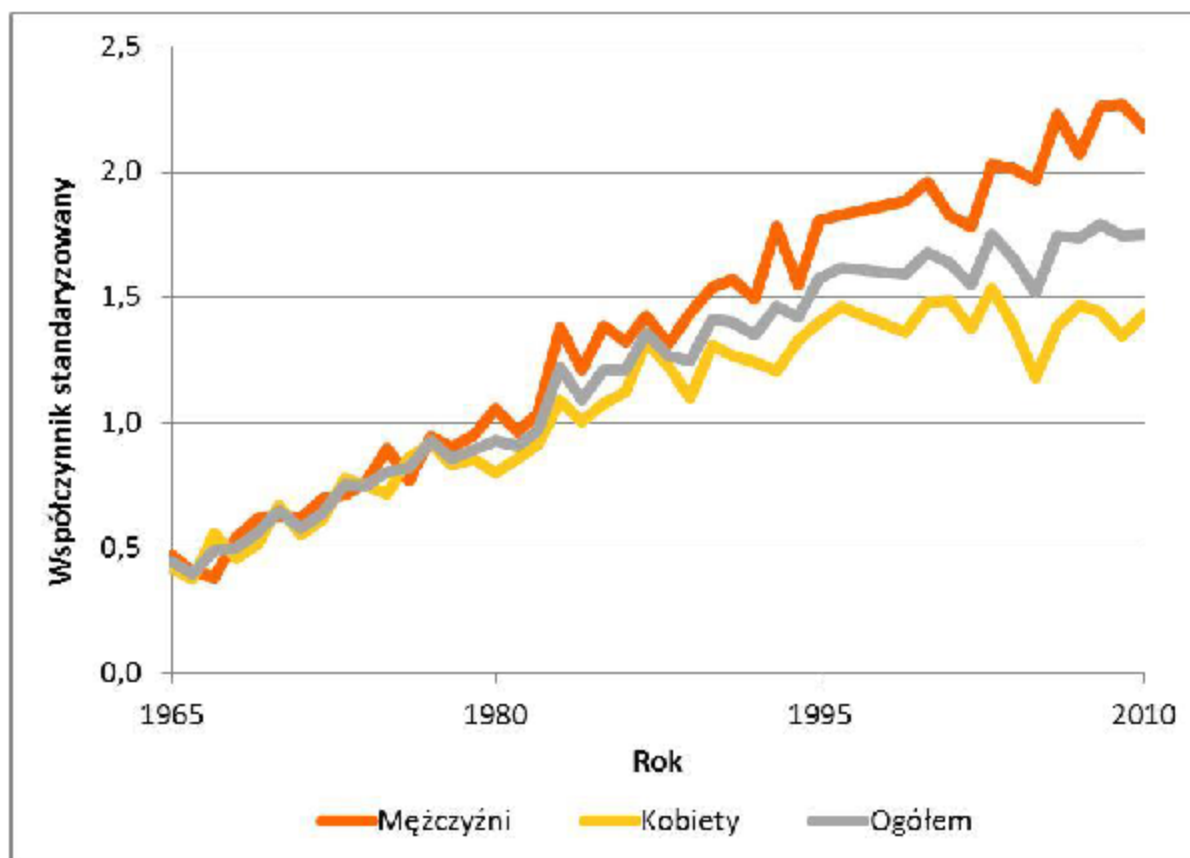
Czerniak skóry powoduje u mężczyzn około 1,4% zgonów, u kobiet 1,2% zgonów nowotworowych. Większość zgonów z powodu czerniaka skóry występuje po 50 roku życia (około 15 % zgonów odnotowano w młodszym wieku), przy czym około 50% zgonów u mężczyzn i 60% u kobiet odnotowano po 65 roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w 8. dekadzie życia, u kobiet w dziewiątej dekadzie życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od piątej dekady życia (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 6. Umieralność na czerniaka skóry w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN epidemiologia).



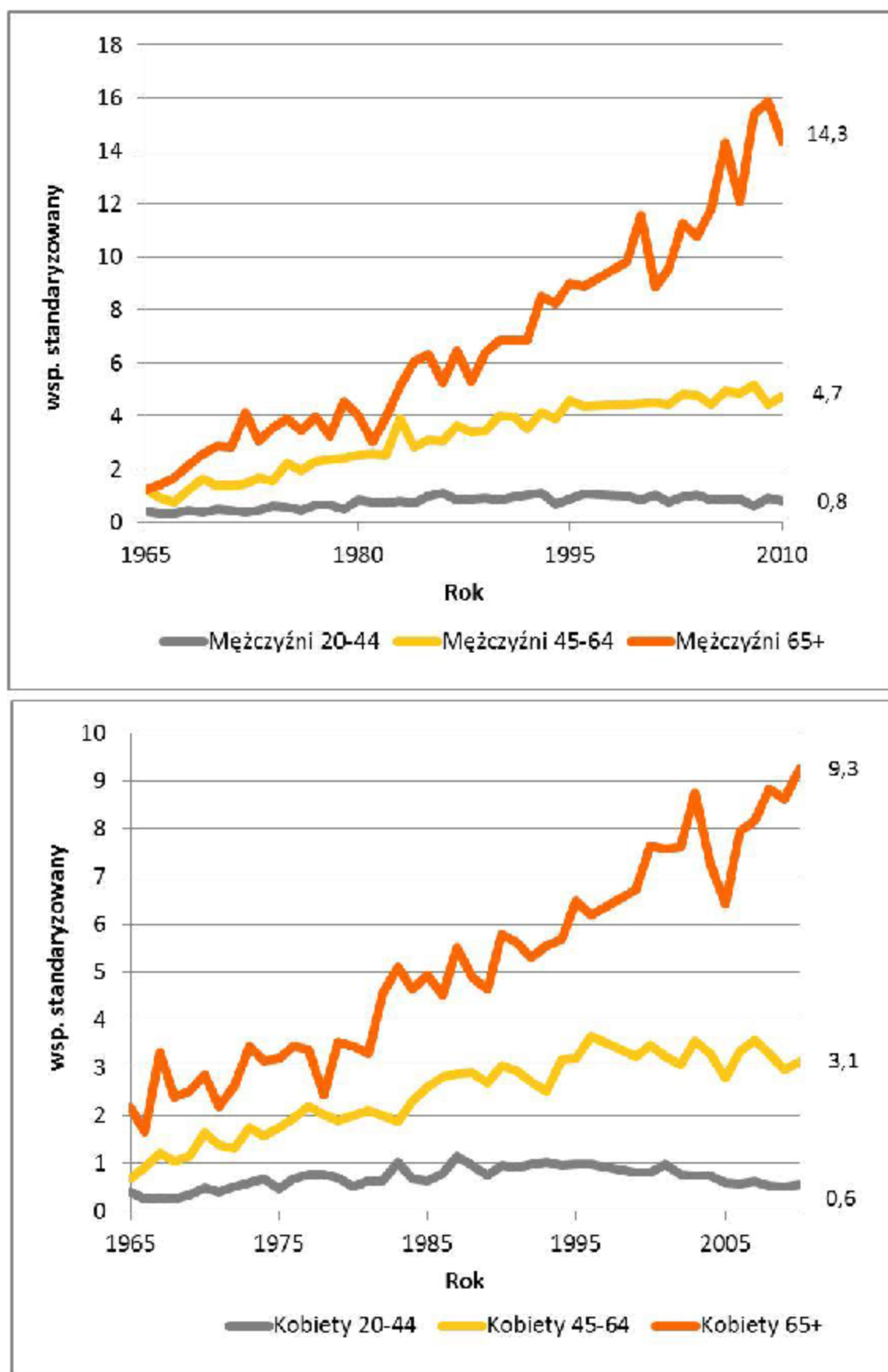
Wzrost umieralności utrzymuje się do połowy lat 60. XX wieku u obu płci (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 7. Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1965-2010 (KRN epidemiologia).



U mężczyzn umieralność z powodu czerniaka skóry największą dynamikę wykazywała w najstarszej grupie wiekowej (po 65 roku życia). U mężczyzn w średnim wieku wzrost umieralności był nieco słabszy i wyhamował w połowie lat 90 XX wieku. Wśród najmłodszych mężczyzn (20-44) umieralność pozostaje na stałym, niskim poziomie ($<1/10^5$, patrz rys. poniżej). W populacji kobiet obserwowano podobne jak u mężczyzn prawidłowości: znaczący wzrost u najstarszych, po okresie wzrostu stabilizacja u kobiet w średnim wieku, i stabilizacja u młodych dorosłych (patrz rys. poniżej, KRN epidemiologia).

Rys. 8. Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1965-2010 w wybranych grupach wieku (KRN i epidemiologia).



W tabeli poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań i zgonów dla czerniaka złośliwego skóry zarejestrowanych w latach 1999-2015 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych, z podziałem ze względu na płeć chorych. Przedstawiono także takie wskaźniki epidemiologiczne dla zachorowań i zgonów jak: współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane i ryzyko skumulowane (KRN).

Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Wg danych statystycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba hospitalizacji z powodu czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43) w 2016 roku wyniosła 1 222 (NFZ – statystyki JGP).

Zgodnie z ekstrapolacją danych Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (patrz rys. poniżej), zachorowalność i umieralność na czerniaka złośliwego skóry wzrasta (KRN).

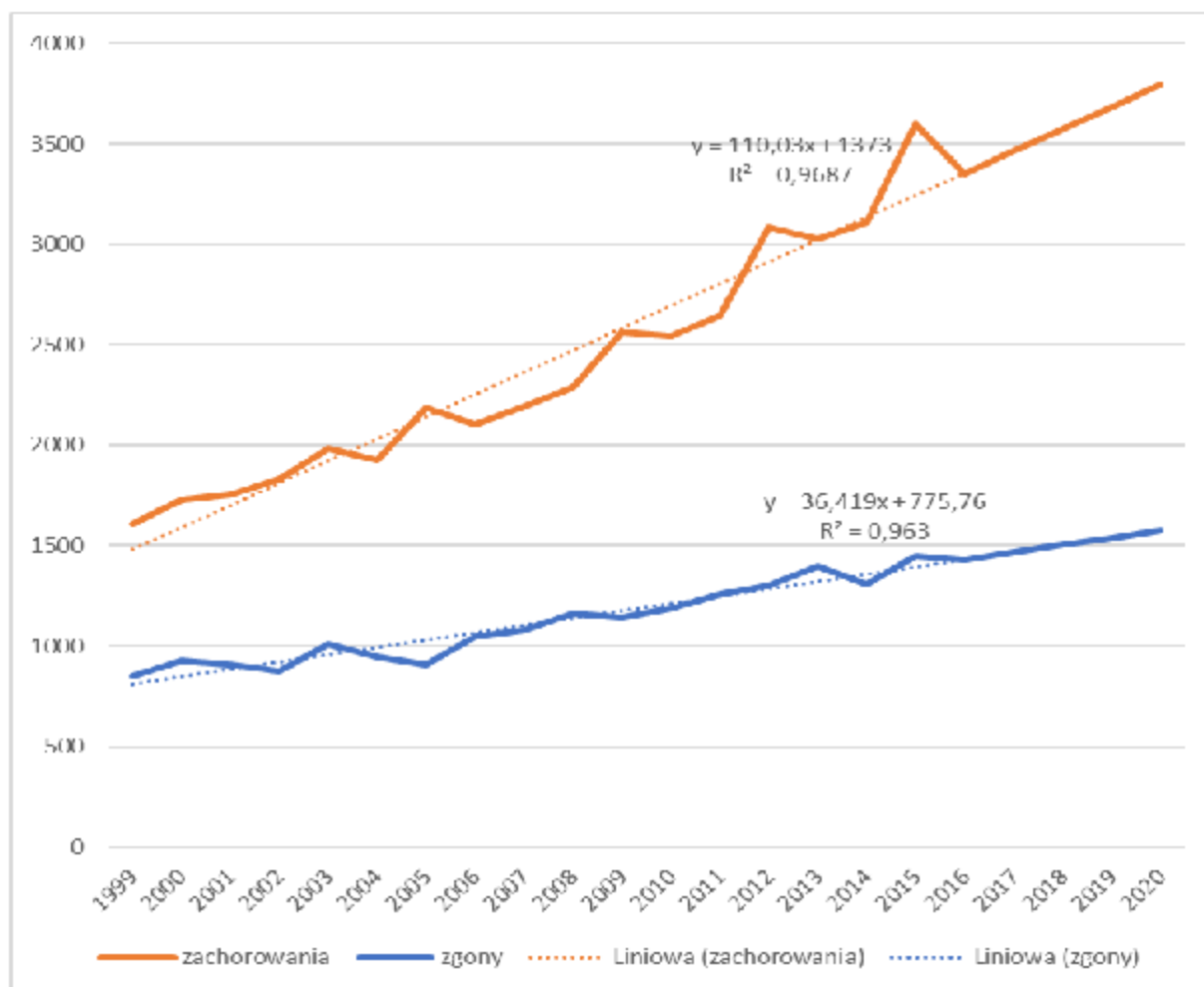
Tab. 5. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
Mężczyźni								
1999	717	3,82	3,12	0,36	435	2,32	1,88	0,21
2000	770	4,10	3,31	0,38	463	2,47	1,96	0,21
2001	803	4,28	3,40	0,39	438	2,33	1,83	0,20
2002	822	4,44	3,48	0,38	424	2,29	1,78	0,19
2003	902	4,88	3,76	0,42	498	2,69	2,03	0,23
2004	902	4,88	3,71	0,42	484	2,62	2,01	0,21
2005	984	5,33	3,96	0,44	487	2,64	1,97	0,22
2006	998	5,41	4,04	0,45	569	3,09	2,23	0,26
2007	1059	5,75	4,16	0,46	544	2,95	2,07	0,23
2008	1052	5,71	4,07	0,47	607	3,30	2,26	0,25
2009	1186	6,44	4,50	0,52	613	3,33	2,27	0,25
2010	1195	6,41	4,41	0,49	621	3,33	2,18	0,23
2011	1267	6,79	4,67	0,53	679	3,64	2,33	0,25
2012	1390	7,45	4,94	0,57	675	3,62	2,31	0,25
2013	1414	7,59	4,92	0,55	739	3,97	2,47	0,28
2014	1497	8,04	5,12	0,57	672	3,61	2,19	0,25
2015	1777	9,55	6,01	0,69	764	4,11	2,44	0,26
Kobiety								
1999	889	4,48	3,19	0,34	414	2,08	1,36	0,14
2000	961	4,84	3,35	0,36	465	2,34	1,48	0,16
2001	954	4,80	3,34	0,35	468	2,36	1,49	0,16
2002	1009	5,12	3,46	0,37	451	2,29	1,37	0,15
2003	1083	5,50	3,77	0,40	509	2,58	1,54	0,17
2004	1024	5,20	3,44	0,38	461	2,34	1,39	0,15
2005	1205	6,12	4,03	0,43	419	2,13	1,18	0,13

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W [*])	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W [*])	Ryzyko skumulowane
2006	1103	5,60	3,65	0,39	482	2,45	1,39	0,15
2007	1136	5,77	3,73	0,40	539	2,74	1,47	0,15
2008	1234	6,26	3,99	0,44	555	2,82	1,44	0,16
2009	1376	6,97	4,42	0,47	530	2,69	1,35	0,14
2010	1350	6,79	4,27	0,46	570	2,87	1,43	0,15
2011	1375	6,92	4,17	0,44	580	2,92	1,44	0,15
2012	1693	8,52	5,10	0,53	627	3,15	1,48	0,15
2013	1613	8,12	4,79	0,52	661	3,33	1,52	0,15
2014	1612	8,12	4,78	0,51	635	3,20	1,44	0,16
2015	1823	9,19	5,49	0,58	682	3,44	1,47	0,16

* populacja świata.

Rys. 9. Liczba zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba zachorowań i zgonów w latach 2016-2020 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).



2.1.5 Obciążenie chorobą

Czerniaka można uznać za chorobę przewlekłą, która ma duży wpływ na życie chorych (Comish 2009). W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)⁴. Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu.

Zgodnie z danymi *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami **czerniak w 2016 r. w Polsce przyczynił się do utraty 83,78 lat życia w zdrowiu na 100 000 osób**, co stanowi 0,27% lat życia utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce. Wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2016 wyniósł średnio 1,32% (IHME GBD) – patrz Tab. 6.

Obciążenie czerniakiem w Polsce wzrasta wraz z wiekiem chorych - patrz Tab. 7. Obciążenie chorobą w Polsce jest porównywalne w stosunku do innych krajów Europy - obciążenie chorobą w Polsce w porównaniu do wybranych krajów przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 6. Obciążenie czerniakiem w Polsce – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Rok	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY)		Utracone lata życia (YLL)		Lata przeżyte w niepełnosprawności (YLD)	
2016	83,78		80,73		3,05	
	K: 64,52	M: 104,34	K: 61,53	M: 101,23	K: 2,99	M: 3,11
2010	78,35		76,00		2,35	
	K: 63,28	M: 94,41	K: 60,86	M: 92,12	K: 2,41	M: 2,29
1990	59,4		58,26		1,14	
	K: 56,59	M: 62,36	K: 55,33	M: 61,35	K: 1,26	M: 1,02

* na 100 000 osób.

Tab. 7. Obciążenie czerniakiem w Polsce w 2016 r. w podziale na wiek chorych – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Wiek	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY)	Utracone lata życia (YLL)	Lata przeżyte w niepełnosprawności (YLD)
15-49	49,79	48,18	1,61
50-69	161,04	155,68	5,36
70+	164,28	156,04	8,24

* na 100 000 osób.

⁴ Wskaźnik DALY obliczany jest jako suma utraconych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Disability adjusted Life Years*, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (WHO DALY).

Tab. 8. Obciążenie czerniakiem w Polsce w 2016 r. w porównaniu do wybranych krajów Europy – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Wiek	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY)	Utracone lata życia (YLL)	Lata przeżyte w niepełnosprawności (YLD)
Polska	61,18	58,99	2,18
Węgry	65,43	62,58	2,84
Litwa	58,71	55,79	2,91
Wielka Brytania	69,15	64,37	4,79

* na 100 000 osób, współczynniki standaryzowane ze względu na wiek.

Bezpośrednie koszty leczenia chorych z czerniakiem wzrastają w kolejnych stadiach choroby, dlatego tak istotna jest prewencja nawrotów/progresji (Oster 2011). Zachorowania na czerniaka skóry raportowane są we wszystkich grupach wiekowych (patrz rozdz. 2.1.4; KRN), w tym u osób młodych, w wieku produkcyjnym. **Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów z 3600 zachorowań na czerniaka (ICD-10 C43) raportowanych w 2015 r. w Polsce 54% dotyczyło chorych poniżej 65 r.ż. a 41% poniżej 60 r.ż. (KRN).** Tak duży odsetek zachorowań w grupie chorych w wieku produkcyjnym nieuchronnie ma szersze negatywne skutki dla społeczeństwa. Systematyczny przegląd literatury wykazał, że na 1 zgon z powodu czerniaka traci się średnio 15 lat życia w wieku produkcyjnym (Guy 2011). Zgony z powodu chorób nowotworowych odnotowane w 2008 r. w trzydziestu krajach UE pokazały, że **czerniak miał najwyższy koszt utraty produktywności na 1 zgon (312 798 EUR; znacznie wyższy od średniej, która wyniosła 219 241 EUR) w porównaniu z innymi nowotworami** (Hanly 2015). Inne choroby nowotworowe związane z wysokim kosztem utraty produktywności na 1 zgon to choroba Hodgkina (306 628 EUR) oraz nowotwór mózgu i ośrodkowego układu nerwowego (288 850 EUR; Hanly 2015). **Zgodnie z danymi literaturowymi koszty pośrednie związane z czerniakiem znacznie przewyższają koszty bezpośrednie** - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Porównanie kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia czerniaka skóry (Morris 2009, Tinghong 2008, O’Dea 2009, Doran 2015).

Badanie	Państwo	Rok i waluta	Analizowana populacja, n	Koszty bezpośrednie, mln	Koszty pośrednie, mln	Koszty całkowite, mln	Koszt na osobę
Morris 2009	Anglia	2002, GBP	6062	24	114	138	67 537
Tinghong 2008	Szwecja	2005, EUR	2122	22	58	80	66 738
O’Dea 2009	Nowa Zelandia	2007/2008, NZD	1982	6	59	65	30 326
Doran 2015	Australia (Nowa Południowa Walia)	2010, AUD	3797	39	131	170	44 796

AUD - dolar australijski; EUR - euro; GBP - funt szterling (funt brytyjski); NZD - dolar nowozelandzki.

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne zgodnie z najnowszymi polskimi zaleceniami

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego, limfadenektomię należy rozważyć również po potwierdzeniu przerzutu w węzle wartowniczym. **Obecnie terapia uzupełniająca po leczeniu chirurgicznym jest stosowana w wybranych przypadkach, natomiast u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej.** Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków (Rutkowski 2017).

Leczenie chirurgiczne

Biopsja wycinająca znamion atypowych i podejrzanym zmian barwnikowych, które mogą być wczesnymi czerniakami, ma podstawowe znaczenie dla postawienia diagnozy i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych (mikrostopniowanie I). Istnieje powszechne przekonanie, że wcześniejsze rozpoznanie i usunięcie czerniaka nie tylko poprawia rokowanie, lecz także daje szansę wyleczenia u blisko 90% chorych. Zwykle zmiany barwnikowe o wymiarach do 2 cm w poprzecznej osi mogą być usunięte ambulatoryjnie w ramach wycięcia mieszczącego się w definicji biopsji wycinającej. Kolejne etapy postępowania obejmują **kwalifikację chorych do radykalnego wycięcia blizny** po biopsji wycinającej z właściwymi marginesami **oraz wykonania biopsji węzła wartowniczego**. W przypadku klinicznych **przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych** postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej **limfadenektomii**. Zaleca się włączanie chorych na czerniaki skóry o wysokim ryzyku nawrotu do **prospektywnych badań klinicznych nad leczeniem uzupełniającym**. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry przedstawiono na Rys. 10 i Rys. 11 (Rutkowski 2017).

Leczenie uzupełniające

Obecnie w praktyce klinicznej, u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, **nie ma jeszcze wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia)**, a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno z w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (Rutkowski 2017).

Interferon (IFN) α -2b w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) - ECOG 1684 - został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, a interferon α -2b w dużych dawkach został zarejestrowany dla czerniaków w II stopniu w Europie. Ze względu

na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α -2b chorych na czerniaka z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz jego toksyczność zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego IFN 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; Rutkowski 2017).

W USA lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego u chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest **ipilimumab**, dla którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (Rutkowski 2017).

Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po okresie roku 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności [I, B]. 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 [23]. **Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II-IV** (Rutkowski 2017).

Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym (Rutkowski 2017).

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku **możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii** - schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM). W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm) oraz nawrót po resekcji. Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doбором chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej RTH (48 Gy w 20 frakcjach) 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 RTH powinno być ograniczone [II, C]. Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND** (radyklanej limadenektomii, ang. *completion lymph node dissection*; Rutkowski 2017).

Leczenie chorych w stopniu uogólnienia (IV stopień zaawansowania)

W przypadku kwalifikowania chorego do **leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego** w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane są do resekcji, Rutkowski 2017).

W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość wycięcia. Podobnie trzeba postąpić w przypadku izolowanych przerzutów do narządów mięsaszowych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie wymaga w pierwszej kolejności rozważenia (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktycznego lub radiochirurgii) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko BRAF. W postępowaniu paliatywnym radioterapia znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból; Rutkowski 2017).

Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych **leków cytotoksycznych**, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą **przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA4 lub anti-PD-1** hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) **oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych**. Nadal należy rozważać włączenie chorego na uogólnionego czerniaka do perspektywnych badań klinicznych (Rutkowski 2017).

Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź - 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi - 4 miesiące). **Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii** (Rutkowski 2017).

Immunoterapia

Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki i wykazał - w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w II linii - znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. **Korzyść z leczenia ipilimumabem jest obserwowana dopiero po 3-4 miesiącach**, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, w dobrym stanie sprawności i o powolnym przebiegu choroby oraz (z uwagi na profil bezpieczeństwa) bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych. Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które umożliwiają kompleksowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne (Rutkowski 2017).

Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry jest związana z zastosowaniem **blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 w monoterapii (nivolumab 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie lub pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie) lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4**. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych

w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70-80%. Stosowanie **niwolumabu lub pembrolizumabu** wiąże się z odsetkiem przeżyć 2-letnich rzędu 50-60% (mediana przeżyć przekracza 2 lata, odsetek przeżyć 3-letnich wynosi ok. 45%), przy akceptowalnej toksyczności (ok. 15% w stopniu 3./4., czyli istotnie mniej niż w przypadku ipilimumabu), choć najcięższe objawy również dotyczą immunologicznych działań niepożądanych (Rutkowski 2017).

W świetle wyników tych badań **ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki**, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anti-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1. Natomiast **leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii, problem terapii skojarzonej z anti-CTLA-4 wymaga dalszych badań** (Rutkowski 2017).

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) stwierdza się w około 75% przypadków czerniaka skóry. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MAPK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie BRAF obserwuje się w 50-70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych (Rutkowski 2017).

Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z **wemurafenibem** w I linii u chorych z mutacją BRAF V600 wykazały odpowiedzi na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF w porównaniu z 5% otrzymującymi dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę PFS (różnica - około 5 miesięcy) i OS (różnica - około 3 miesiące). Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). Pomimo że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie (mediana PFS wynosi 6-7 miesięcy), wyniki badania II-III fazy wykazały medianę OS u chorych na przerzutowe czerniaki na poziomie 13-16 miesięcy, co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych. W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF - **dabrafenibu** - charakteryzującego się skutecznością porównywalną z wemurafenibem, ale innym profilem toksyczności, m.in. mniejszą toksycznością skórą. Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiąca dla dabrafenibu vs 2,9 miesiąca dla dakarbazyny, natomiast przedstawiona w 2013 roku mediana OS przy leczeniu dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca. **Oba leki są obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF.** W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK - **trametynybu** - w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF. Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami NRAS. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie **kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametynybem lub wemurafenib z kobimetynybem)** przynosi lepsze efekty niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 narządami zajętejmi przez przerzuty. **Obie kombinacje lekowe**

są dostępne obecnie w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej lub drugiej linii terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 (Rutkowski 2017).

Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi i/lub bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co dotąd stanowiło miejsce niedostępne terapii systemowej przerzutowych czerniaków. **Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF, u których stwierdzono bezobjawowe przerzuty do mózgu, mogą być w pierwszej kolejności poddani leczeniu inhibitorem BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK; Rutkowski 2017).**

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji (Rutkowski 2017).

Ponieważ **inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF** powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu w większości przypadków przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, **leki te powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu.** Szczególną korzyść z leczenia I linii odnoszą chorzy z wysoką aktywnością LDH. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami. W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją KIT obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT (Rutkowski 2017).

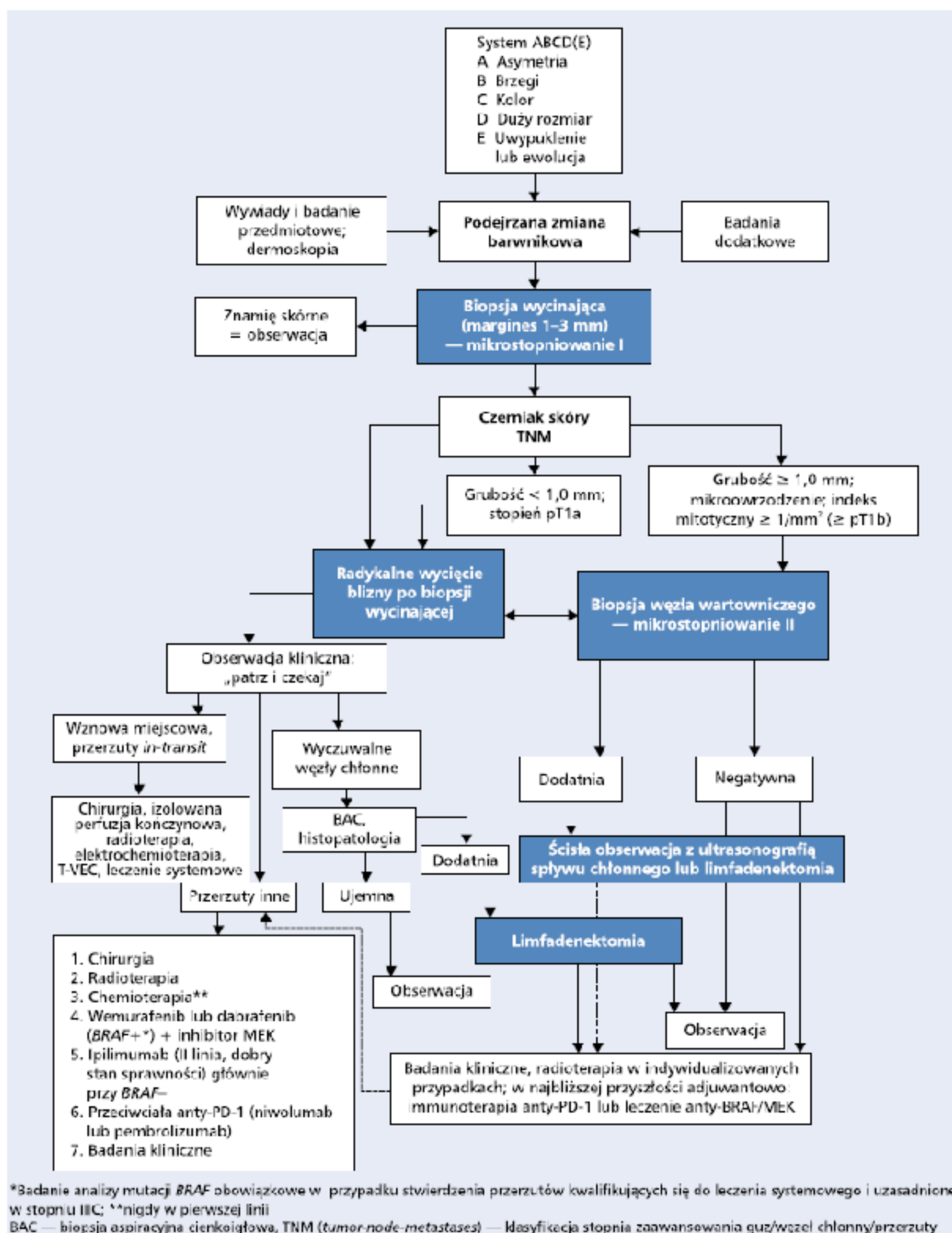
Obserwacja po leczeniu

Częstość i rodzaj badań oraz długość obserwacji zależy od indywidualnego ryzyka nawrotu choroby (które zależy od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby), przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia nawrotu po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia (Rutkowski 2017).

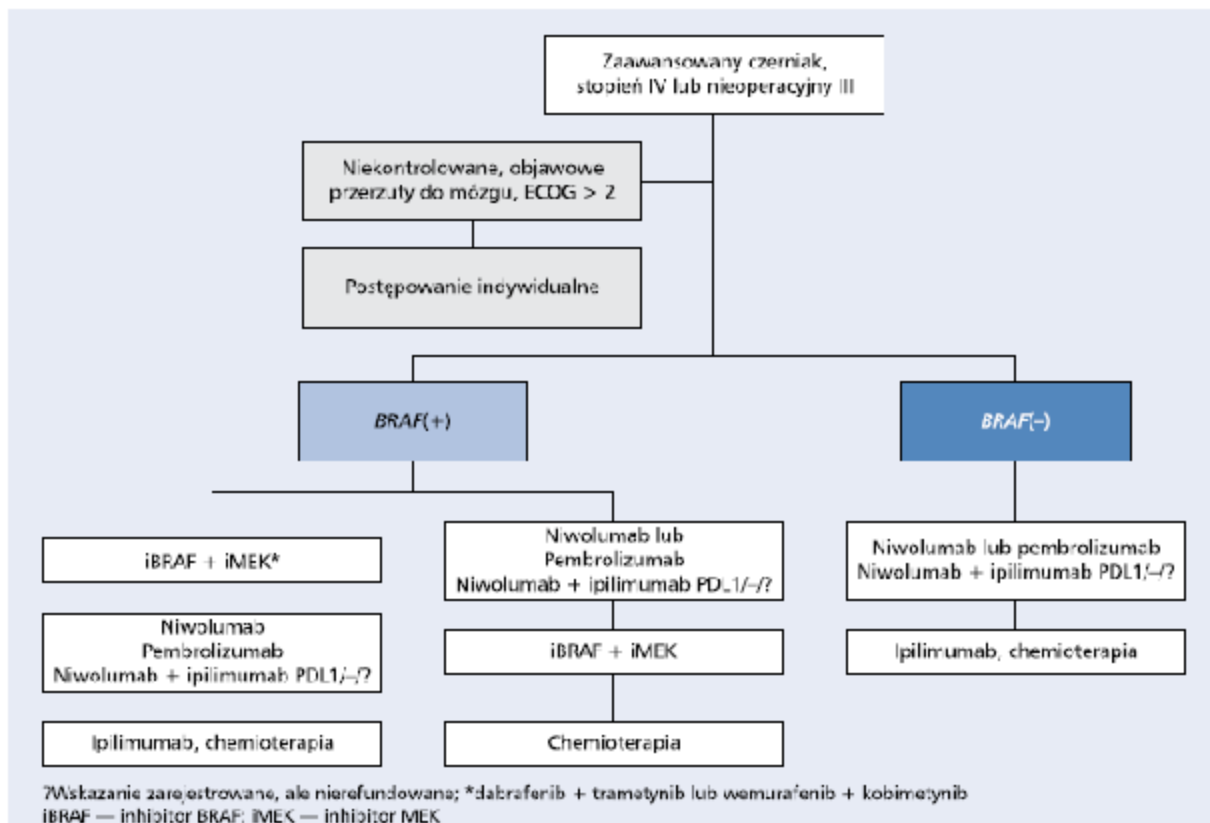
Po ds umowanie

Obecność przerzutów odległych nadal wiąże się ze złym rokowaniem. **U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. U chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF.** Długoletnie przeżycia dotyczą głównie chorych w IV stopniu zaawansowania poddanych resekcji pojedynczych ognisk przerzutowych. **W systemowym leczeniu - przede wszystkim pierwszej linii - u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz niezależnie od statusu mutacji BRAF immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-1).** Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w razie obecności mutacji BRAF) nie jest obecnie określona, zastosowanie leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe (Rutkowski 2017).

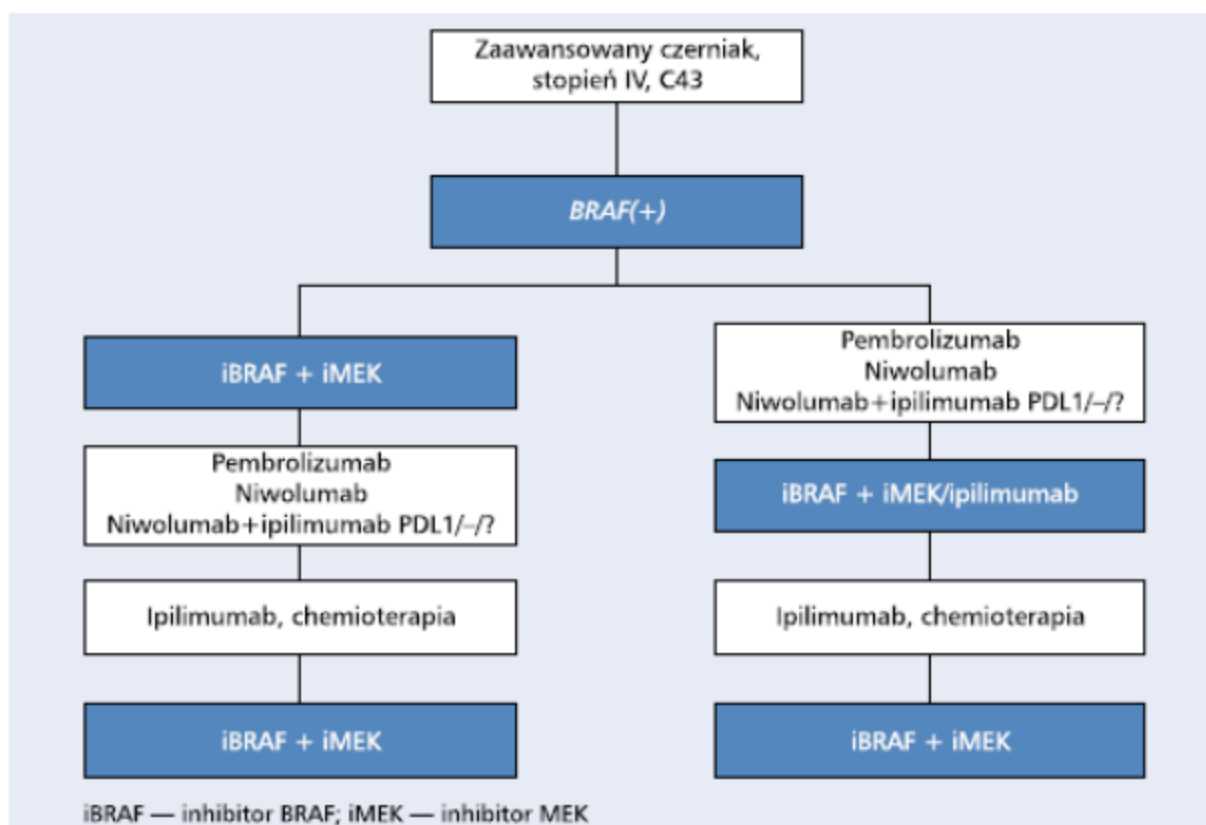
Rys. 10. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry (Rutkowski 2017).



Rys. 11. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (Rutkowski 2017).



Rys. 12. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III z obecnością mutacji BRAF (Rutkowski 2017).



2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu adiuwantowym czerniaka zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (25.10.2018 r.):

- stronę internetową czasopisma *Via Medica* – <https://journals.viamedica.pl/>;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy/;
- stronę internetową *European Society for Medical Oncology* (ESMO) – <http://www.esmo.org/>;
- stronę internetową *the European Dermatology Forum* (EDF) – <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/>;
- stronę internetową *the European Association of Dermato-Oncology* (EADO) – <http://www.eado.org/european-guidelines/20/>;
- stronę internetową *the European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – <http://www.eortc.org/guidelines/>;

- stronę internetową *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp;
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *National Cancer Institute* (NCI) – <https://www.cancer.gov/>.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Ze względu na wnioskowane wskazanie dla niwolumabu (tj. w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji) przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego czerniaka pooperacyjnego. Schemat leczenia chorych na czerniaka wg najbardziej aktualnych polskich zaleceń przedstawiono w O.

W odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca się włączanie chorych do badań klinicznych nad potencjalnymi terapiami adiuwantowymi. Terapia adiuwantowa nie jest wymieniana w żadnych z odnalezionych wytycznych w przypadku czerniaka w IV stopniu zaawansowania, a w III stopniu zaawansowania jako możliwe leczenie uzupełniające wymieniany jest interferon alfa, jednakże z powodu małej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności nie jest to powszechna opcja terapeutyczna (więcej opcji terapeutycznych podaje NCCN, patrz tabela niżej). Co więcej, w polskich wytycznych nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia). Wśród potencjalnych opcji leczenia czerniaka w przyszłości wymienia się: niwolumab, dabrafenib/trametynib, ipilimumab. Zarówno niwolumab jak i dabrafenib/trametynib zostały zarejestrowane w Europie w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z czerniakiem po dacie publikacji zebranych poniżej wytycznych (EMA Opdivo, EMA Tafinlar).

Zgodnie z amerykańskimi zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w przypadku niwolumabu jako terapii adiuwantowej wykazano klinicznie istotną poprawę przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z ipilimumabem, ale brak jest jeszcze danych w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Większość członków panelu NCCN preferuje terapię adiuwantową niwolumabem od ipilimumabu w wysokich dawkach ze względu na lepszą skuteczność i mniejszą toksyczność niwolumabu, pomimo braku danych w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Rutkowski 2017 (Polska)	<p>Obecnie w praktyce klinicznej, u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii, nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia), a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach.</p> <p>Interferon (IFN) α-2b w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) - ECOG 1684 - został zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, a interferon α-2b w dużych dawkach został zarejestrowany dla czerniaków w II stopniu w Europie. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem α-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz jego toksyczność zastosowanie tej metody powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodziałym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie z mikroprzerzutami (w węźle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych.</p> <p>W USA lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego u chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, dla którego wykazano w badaniu z losowym doborem chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii.</p> <p>Nivolumab w badaniu z losowym doborem u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIB, IIC i IV wykazał po okresie roku 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności [I, B]. Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametinibem 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 [23]. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIV.</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</p> <p>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii - schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po wycięciu wznowy mięsistej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM), stan po wycięciu wznowy mięsistej. Po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatortykowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmierzonych przerzutów do węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm) oraz nawrót po resekcji. Stosowanie uzupełniającej RTH powinno być ograniczone [II, C]. Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND.</p>
PTOK 2014 (Polska)	<p>Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego – radioterapii (RTH), CTH lub immunoterapii – w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Takie postępowanie powinno być przedmiotem prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Jedynie interferon α-2b (IFN α-2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) – ECOG 1684 – został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB-III, natomiast wspomniany lek w małych dawkach zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie (dawkowanie niezarejestrowane w USA). Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17-18% po zastosowaniu leczenia adiuwantowego z udziałem IFN α-2b. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3-5%. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN 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 IFN α-2b odnieść mogą chorzy z owrzodziałym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupą z mikroprzerzutami (w węźle wartowniczym), a nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych).</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</p> <p>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej RTH – schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować: rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>wąskimi marginesami, obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizację w regionie głowy i szyi (wyłączna RTH może być zastosowana przy rozległej zmianie typu LMM). W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być: obecność naciekania pozatętniczkowego węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmierzonych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. Wyniki jedyne zakończone badania z losowym doborem chorych, które oceniało wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) 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 loko regionalnych.</p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Leczenie miejscowo zaawansowanej choroby – pacjenci z pooperacyjnym czerniakiem stopnia II powinni być oceniani pod kątem terapii uzupełniającej interferonem [II, B]. Analizy podgrup sugerują, że największe prawdopodobieństwo korzyści z terapii adiuwantowej IFN istnieje dla pacjentów z mikroprzerzutami w regionalnych węzłach i/lub z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym. W stopniu IIIB I wyższym należy zachęcać chorych do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Wiele dobrze zaprojektowanych badań klinicznych zbadało wpływ terapii adiuwantowej u pacjentów z pierwotnym czerniakiem wysokiego ryzyka (stadium II B / C) lub całkowicie wyciętymi przerzutami do węzłów chłonnych (stadium III). W wielu prospektywnych randomizowanych badaniach oceniano leczenie adiuwantowe niskimi, pośrednimi i wysokimi dawkami interferonu-α (IFN-α).</p> <p>U chorych w stadium III, w trakcie oczekiwania na wyniki prospektywnych badań z randomizacją, można zalecić Peg-IFN-α, jeśli indywidualny pacjent dobrze toleruje to leczenie [II, B]. Leczenie uzupełniające u chorych po resekcji makroprzerzutów do węzła chłonnego jest preferencyjnie stosowane w kontekście randomizowanych badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach. IFN-α-2b w wysokich dawkach jest zatwierdzony w tym wskazaniu. Metaanaliza dotycząca adiuwantowego leczenia czerniaka IFN nie wykazała jednak poprawy skuteczności dla IFN w wysokiej dawce w porównaniu z IFN w niskiej lub pośredniej dawce.</p> <p>U chorych w stopniu zaawansowania N1b i wyższym w długofalowym badaniu dla ipilimumabu wykazano istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy jednoczesnie dużej toksyczności tej terapii, w związku z czym obowiązkowe są dalsze badania, a pacjentów należy kierować do ośrodków biorących udział w badaniu.</p> <p>Chemioterapia adiuwantowa, wyciągi z jemioły, terapie hormonalne nie przynoszą żadnych korzyści. Terapia adiuwantowa przy zastosowaniu innych cytokin, w tym interleukiny-2, szczepionki przeciwnowotworowej, immunoterapii i inhibitorów BRAF ma charakter eksperymentalny i nie może być stosowana poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Radioterapię w celu miejscowej kontroli guza należy rozważyć w: przypadkach niewystarczających marginesów resekcji czerniaka plamistego, w resekcji R1 przerzutów czerniaka (gdym operacja nie jest wystarczająca), lub po rozległej resekcji [III, B].</p>
<p>EDF/EADO/EORTC 2016 (Europa)</p>	<p>Leczenie adiuwantowe jest oferowane pacjentom bez objawów przerzutów makroskopowych, ale z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów mikroskopowych. Ponieważ obecne możliwości stosowania uzupełniającej terapii medycznej znacznie obniżają jakość życia, wskazania i podawanie terapii adiuwantowej należy dokładnie rozważyć i omówić z pacjentami. W opublikowanych badaniach leceń adiuwantowe było głównie stosowane u pacjentów z nowotworami grubszymi niż 1,5 mm lub według kryteriów zaawansowania AJCC u pacjentów z czerniakiem w stadium II i III.</p> <p>Adiuwantowa cytotoksyczna chemioterapia: Wiele kontrolowanych badań z chemioterapią adiuwantową u pacjentów w stopniu zaawansowania II i III nie wykazało żadnej korzyści terapeutycznej. Nie ma jak dotąd wskazania do chemioterapii uzupełniającej w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami.</p> <p>Adiuwantowana immunoterapia IFN-α: Terapia adiuwantowa IFN-α jest oferowana w niektórych krajach europejskich chorym z wysokim ryzykiem pooperacyjnym czerniakiem stopnia II lub III, ale nie jest powszechna z powodu małej korzyści w odniesieniu do OS i znaczącej toksyczności. Dostępne wyniki badań dla pegylowanego IFN-α 2b są niejednoznaczne.</p> <p>Adiuwantowana immunoterapia przy zastosowaniu przeciwciał CTLA-4 lub /i PD-1: Dla przeciwciała CTLA-4, ipilimumabu, wykazano polepszenie DFS, ale terapia ta związana jest z istotną toksycznością. Ipilimumab został zatwierdzony u pacjentów z czerniakiem stadium III w USA, w Europie brak decyzji. Trwają badania kliniczne z przeciwciałami PD-1 w terapii adiuwantowej. Najwcześniejsze wyniki nie będą dostępne przed 2020 rokiem.</p> <p>Adiuwantowana terapia przy zastosowaniu inhibitorów BRAF/MEK: Istnieją dwa duże, prospektywnie randomizowane badania dotyczące wemurafenibu w monoterapii (BRIM6) lub połączenia dabrafenibu i trametynibu (COMBIAD). Wstępne wyniki spodziewane są w 2017 roku.</p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Stopień III czerniaka:</p> <p>Radioterapia uzupełniająca: nie proponować osobom z czerniakiem w stadium IIIA oraz nie proponować osobom z czerniakiem stopnia IIIB lub IIIC, chyba że szacuje się, że zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego przeważa nad ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCI 2018 (USA)	<p>Interferon alfa-2b w wysokich dawkach został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 1995 r. W leczeniu adiuwantowym u pacjentów z czerniakiem, którzy przeszli całkowitą operacyjną resekcję, ale u których występuje wysokie ryzyko nawrotu (etapy IIB, IIC i III). Jednak w prospektywnych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że interferon alfa-2b w wysokich dawkach i peglowany interferon poprawiają przeżycie bez nawrotów, ale nie poprawiają przeżycia całkowitego (OS).</p> <p>Terapie, które poprawiły OS u pacjentów z nawracającą lub przerzutową chorobą są obecnie testowane jako terapia adiuwantowa w badaniach klinicznych, w tym NCT01274338 (ipilimumab), NCT01667419 (wemurafenib) i NCT01682083 (dabrafenib + trametynib).</p> <p>Uzupełniające opcje terapeutyczne dla pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji rozwijają się. Prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały klinicznie istotny wpływ na czas przeżycia wolny od nawrotów choroby (RFS) stosowania ipilimumabu, niwolumabu i pembrolizumabu, a także dabrafenibu i trametynibu.</p> <p>Dane dotyczące wyników terapii adiuwantowej są niepełne, ale ipilimumab, w badaniu z medianą obserwacji wynoszącą 5,3 roku, wykazuje lepsze ogólne przeżycie (OS) w porównaniu z placebo. Leczenie trwa dłużej niż rok, a toksyczność jest znacząca (zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, śmierć i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych). Inne zakończone badania kliniczne oceniające terapie adiuwantowe również stosowały placebo jako komparator, z wyjątkiem badań dla niwolumabu, w którym stosowano aktywną kontrolę, ipilimumab, z okresem leczenia wynoszącym jeden rok dla obu ramion lub do nawrotu choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Niwolumab wykazał statystycznie istotną poprawę RFS, z mniejszą toksycznością niż ipilimumab. Korzyści z immunoterapii za pomocą ipilimumabu, niwolumabu i pembrolizumabu obserwowano niezależnie od ekspresji PD-L1 lub mutacji BRAF. Terapia inhibitorami transdukcji sygnału jest dodatkową opcją dla pacjentów z mutacjami BRAF. Udział w badaniach klinicznych mających na celu ocenę terapii, które będą powodować dłuższy RFS i OS z mniejszą toksycznością, jest ważną opcją dla wszystkich pacjentów.</p>
NCCN 2018 (USA)	<p>Leczenie wspomagające w przypadku czerniaka pooperacyjnego stopnia IIB lub IIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja lub IFN-α (kat. 2B) – IFN powinien być podawany w wysokich dawkach przez okres 1 roku; wykazano, że IFN w leczeniu uzupełniającym poprawia DFS (kat. 1), ale nie ma wpływu na OS. <p>Leczenie wspomagające w przypadku czerniaka pooperacyjnego stopnia IIIA lub IIIB/C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja • niwolumab w leczeniu pooperacyjnym czerniaka w stopniu IIIB/C (kat. 1, preferowany schemat immunoterapii adiuwantowej) • dabrafenib/trametynib u chorych z aktywną mutacją genu BRAF V600 i przerzutami do SLN >1mm (kat. 1); • ipilimumab w wysokich dawkach (10 mg/kg) w przypadku przerzutów do SLN >1 mm (kat. 1) – decyzja o zastosowaniu IPI powinna opierać się na ryzyku nawrotu w porównaniu do wysokiego ryzyka toksyczności leku (nie jest jasne czy decyzja o jego zastosowaniu powinna opierać się na CLND)[†]; • FN-α†. <p>Leczenie wspomagające w przypadku czerniaka stopnia III (klinicznie dodatnie węzły) lub w przypadku nawrotu choroby w objęciu węzłów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wyselekcjonowanej grupie chorych wysokiego ryzyka opcja miejscowej radioterapii (kat. 2B); • niwolumab (kat. 1, preferowany schemat immunoterapii adiuwantowej); • dabrafenib/trametynib u chorych z aktywną mutacją genu BRAF V600 (kat. 1); • ipilimumab w wysokich dawkach (kat. 1)[†]; • FN-α†; • bioterapia (kat. 2B) – dakarbazyne, cisplatyna, winblastyna, IL-2, interferon alfa-2b. <p>Leczenie wspomagające w przypadku czerniaka stopnia III (guzki satelitarnie/przerzuty in-transit) po leczeniu podstawowym lub z nawrotem miejscowym, satelitarnym lub/i in-transit po leczeniu podstawowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja; • niwolumab; • dabrafenib/trametynib u chorych z aktywną mutacją genu BRAF V600; • FN-α (kat. 2B)[†]. <p>Legenda:</p> <p>DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>), RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>relapse free survival</i>), SLN – węzeł wartowniczy (ang. <i>sentinel lymph node</i>);</p> <p>† wykazano klinicznie istotną poprawę RFS w porównaniu z ipilimumabem w wysokich dawkach, ale brak jest jeszcze danych w odniesieniu do OS; większość członków panelu NCCN preferuje terapię adiuwantową niwolumabem od ipilimumabu w wysokich dawkach ze względu na lepszą skuteczność i mniejszą toksyczność niwolumabu, pomimo braku danych w odniesieniu do OS;</p> <p>[†] największą korzyść z tego leku mogą odnieść chorzy z ≥ 4 zajętymi węzłami, lek ten może być również stosowany u chorych w stopniu IIIB/C z 1-3 zajętymi węzłami (pomimo nieistotnych HR), w przypadku chorych</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	w stopniu IIIA ze względu na HR=0,98 i wysoką toksyczność terapii brak jest konsensusu odnośnie stosowania PI u tych chorych; ze względu na toksyczność terapii uzasadniona jest staranna selekcja pacjentów; * IFN może być podawany jako IFN alfa w wysokich dawkach przez okres 1 roku lub jako peginterferon alfa-2b do 5 lat; wykazano, że IFN w leczeniu uzupełniającym poprawia DFS (kat. 1), ale nie ma wpływu na OS.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), co jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym niwolumabu (NIVO ChPL).

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Ze względu na wnioskowane wskazanie (leczenie uzupełniające czerniaka) oraz aktualną praktykę kliniczną (leczenie chirurgiczne jako leczenie z wyboru), za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych KRN (KRN).

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C64) w latach 1999-2015 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (Dane KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1 (GRETL), przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{Liczba_chorych} = B_0 + B_1(\text{ROK})$$

Liczba_chorych - liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK - rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 przedstawiono poniżej.

Tab. 11. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	1370,40	76,8493	17,83	<0,0001	***
index	110,066	7,49972	14,68	<0,0001	***

Średn. aryt. zm. zależnej	2361,000		Odch. stand. zm. zależnej	574,8351
Suma kwadratów reszt	344224,2		Błąd standardowy reszt	151,4869
Wsp. determ. R-kwadrat	0,934892		Skorygowany R-kwadrat	0,930551
F(1, 15)	215,3861		Wartość p dla testu F	2,64e-10
Logarytm wiarygodności	-108,4066		Kryt. inform. Akaike'a	220,8131

Kryt. bayes. Schwarz	222,4795		Kryt. Hannana-Quinna	220,9788
Autokorel.reszt - rho1	0,263576		Stat. Durbina-Watsona	1,256367

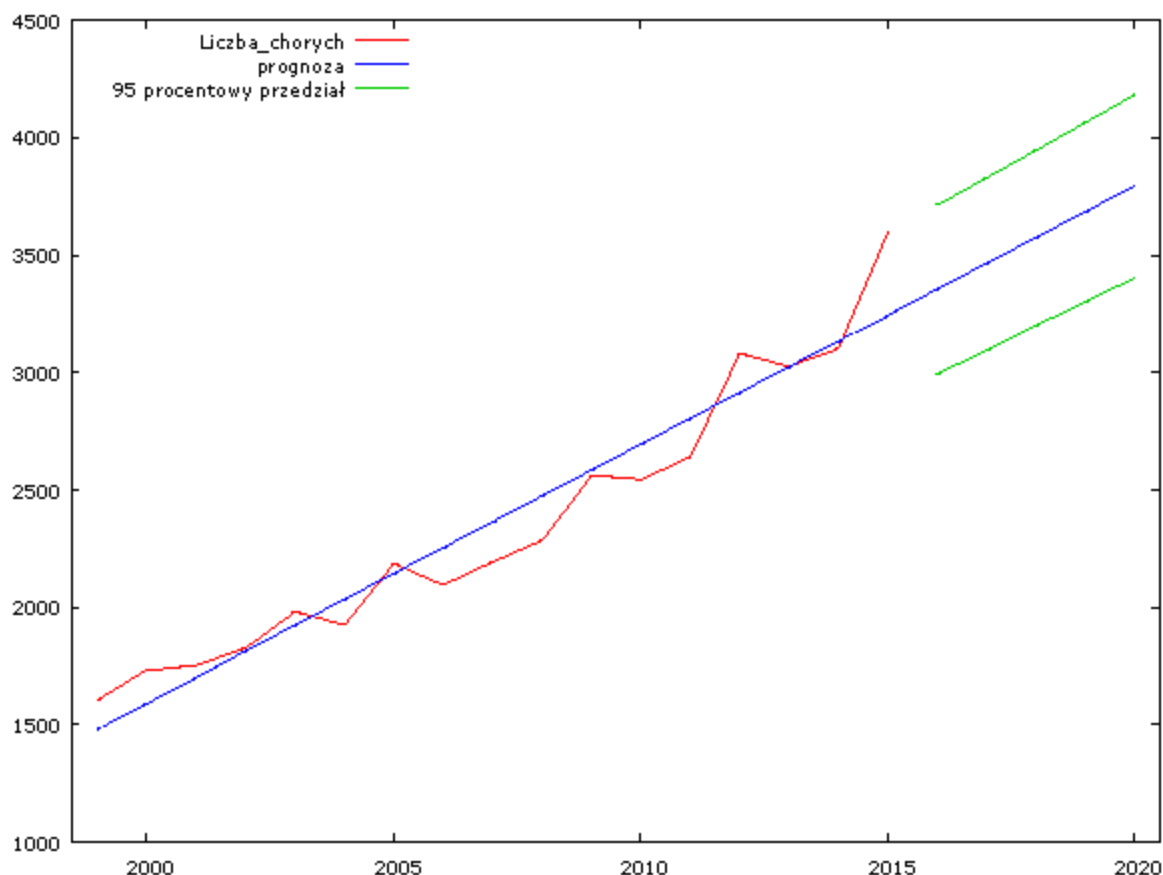
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I, i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 682 i 3 792 - patrz poniżej.

Tab. 12. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	1 602	1 480,47		
2000	1 729	1 590,54		
2001	1 753	1 700,60		
2002	1 828	1 810,67		
2003	1 982	1 920,74		
2004	1 926	2 030,80		
2005	2 188	2 140,87		
2006	2 096	2 250,93		
2007	2 194	2 361,00		
2008	2 285	2 471,07		
2009	2 562	2 581,13		
2010	2 544	2 691,20		
2011	2 641	2 801,26		
2012	3 081	2 911,33		
2013	3 027	3 021,40		
2014	3 102	3 131,46		
2015	3 597	3 241,53		
2016		3 351,60	169,865	2989,54 - 3713,65
2017		3 461,66	172,982	3092,96 - 3830,36
2018		3 571,73	176,363	3195,82 - 3947,64
2019		3 681,79	179,993	3298,15 - 4065,44
2020		3 791,86	183,858	3399,98 - 4183,74

* Dla 95% przedziału ufności, $t(15, 0,025) = 2,131$.

Rys. 13. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.



Zgodnie z danymi Warszawskiego Rejestru Nowotworów czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnice - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006). Na podstawie prognozowanej liczby chorych z czerniakiem skóry w latach 2019-2020 oraz podanego powyżej odsetka oszacowano liczbę chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnice - patrz tabela poniżej.

Tab. 13. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2019	3 682	364	4 046
2020	3 792	375	4 167

W analizie potencjału rynku oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem (treść ankiety - patrz Analiza ekonomiczna)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3 Interwencja

Obecnie niwolumab zarejestrowany jest w Europie w czerniaku w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (w porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza) oraz jako monoterapia w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (NIVO ChPL). Poza tym zarejestrowany jest również w innych wskazaniach, w tym w: niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP), raku nerkowokomórkowym (RCC), klasycznym chłoniaku Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL), płaskonabłonkowym raku głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN) i raku urotelialnym (NIVO ChPL).

Ponadto, niwolumab **siedmiokrotnie uzyskał status leku przełomowego** (ang. *breakthrough therapy*)⁵ w następujących wskazaniach (FDA breakthrough therapy):

- w 2014 roku :
 - leczenie niekwalifikującego się do resekcji lub rozsianego czerniaka,
- w 2015 roku:
 - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie,
 - leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu terapii antyangiogennej,
- w 2016 roku:
 - leczenie chłoniaków Hodgkina,
 - leczenie rozsianego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po niepowodzeniu terapii platyną,
 - leczenie zaawansowanego/metastatycznego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie,
- w 2017 roku:
 - **leczenia uzupełniające czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków

⁵ **Status leku przełomowego** przyznawany jest przez FDA dla interwencji przeznaczonych do leczenia ciężkich lub zagrażających życiu schorzeń, a wstępne dane kliniczne wskazują, iż w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi lek może wykazywać znaczną poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych.

immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii (Lugowska 2018, Nobel 2018).

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu (wnioskowane wskazania i dawkowanie przedstawiono dla niwolumabu w leczeniu czerniaka).

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo® (NIVO ChPL).

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (NIVO ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu. Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu. Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu. Nr pozwolenia w LE (kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji) – wielkość opak.: EU/1/15/1014/001 (5909991220501) – fiolka 40 mg EU/1/15/1014/002 (5909991220518) – fiolka 100 mg
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17
Substancja czynna	nivolumab
Wskazanie rejestracyjne	W czerniaku: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. ▲ jako monoterapia w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Poza tym niwolumab zarejestrowany jest również w innych wskazaniach, w tym w: niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP), raku nerkowokomórkowym (RCC), klasycznym chłoniaku Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL), płaskonabłonkowym raku głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) i raku urotelialnym.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie uzupełniające (adiwantowe) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
Dawkowanie	Zalecana dawka niwolumabu w monoterapii wynosi 3 mg/kg m.c. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia (dokładne zalecenia patrz NIVO ChPL).
Droga podania	Niwolumab jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut.
Mechanizm działania na	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności

podstawie ChPL	<p>limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>
----------------	---

* Nie przedstawiono dawkowania dla terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem ze względu na wnioskowane wskazanie.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015, Decyzja Komisji Europejskiej (NIVO ChPL).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak</p> <p>Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>Jako monoterapia w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</p> <p>Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</p> <p>Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</p> <p>Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p>Rak urotelialny</p> <p>Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>

Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków (NIVO ChPL).
Monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umóżliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (NIVO ChPL).
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (NIVO ChPL)
Kompetencje personelu	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów (NIVO ChPL),

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (NIVO ChPL).

3.1.3 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe (NIVO ChPL).

3.1.4 Działania niepożądane

Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 24 miesiące okresie obserwacji (NIVO ChPL).

Nie przedstawiono działań niepożądanych dla terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem ze względu na wnioskowane wskazanie.

Według danych zebranych dla niwolumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc., w monoterapii, do leczenia uzupełniającego czerniaka (n = 452), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (46%), wysypka (29%), biegunka (24%), świąd (23%), nudności (15%), ból stawów (13%), bóle mięśniowo-szkieletowe (11%) i

niedoczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii (n = 2578) zebrano w tabeli poniżej. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 19. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (NIVO ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia górnych dróg oddechowych	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli		
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)				histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia ^{a,b}		eozynofilia		
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja związana z wlewem dożylnym ^a , na dwrażliwość ^a		reakcja anafilaktyczna ^a	odrzućcie przeszczepionego narządu łitego
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca	kwasiца ketonowa	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	odwodnienie, kwasiца metaboliczna		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby ^a	zastój żółci	

Klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu ^{a,e}	
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka		zespół Vogta-Koyanagi-Harady ^h
Zaburzenia serca			częstoskurcz	arytmia (w tym arytmia komorowa) ^d , migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego ^{a,f}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie		zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie płuc ^{a,e} , duszność ^a , kaszel	wysięk opłucnowy	nacieki w płucach	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka	wrzód dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ^a , świąd	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	rumień wielopostaciowy, łuszczycy, trądzik różowaty, pokrzywka	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,f} , zespół Stevens-Johnsona ^{a,f}	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo-szkieletowe ^a , ból stawów	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów	zespół Sjögrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^{a,f} , rhabdomyoliza ^{a,f}	

Klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^{a,c}		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	ból, ból w klatce piersiowej		
Badania diagnostyczne ^b	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^a , limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała			

a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

c Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

d Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej nivolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej nivolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej nivolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z nivolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa).

e Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczykopodobne zapalenie

skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

f Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

g Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowszkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

h Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie czerniaka niwolumabem jest refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (załącznik B.59 do Obwieszczenia MZ).

Do kryteriów kwalifikacji do programu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (lub pembrolizumabem) należą m.in.: histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego).

W związku z powyższym niwolumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania, tj. w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43). Wnioskowane wskazanie dotyczy wcześniejszego etapu leczenia niż obecnie refundowane w programie lekowym.

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

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

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

3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumumabu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabelę poniżej oraz aneks (rozdz. 6.1).

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Lek dostępny w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania.

Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Lek dostępny w ramach programu lekowego

Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).

Poziom odpłatności

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedynie interferon alfa-2b jako technologię medyczną, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, tj. leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto czerniaka złośliwego, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

Jednakże, terapia ta nie jest stosowana z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności (EDF/EADO/EORTC 2016). W związku z tym, terapia interferonem alfa-2b nie stanowi obecnie praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu i nie może być traktowana jako alternatywna technologia medyczna. Niniejszą analizę oparto na porównaniu ocenianej interwencji z brakiem aktywnego leczenia adiuwantowego, a więc placebo, co odzwierciedla powszechną praktykę kliniczną w Polsce (Rutkowski 2017). W analizie klinicznej wykazano wyższość stosowania niwolumabu nad placebo w porównaniu pośrednim w związku z czym można uznać, że art. 13 ust. 3 nie ma tutaj zastosowania. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z obecnie nie refundowanym ipilimumabem wykazano wyższość leczenia niwolumabem (patrz Analiza kliniczna).

3.2.3 Wnioskowana cena

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Niwolumab został oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 i 2018 r. we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych – patrz tabela poniżej. W 2015 roku Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uznał za zasadne finansowanie niwolumabu w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie ówczesnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Ponadto, w 2018 roku Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”.

Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/opinie Agencji dotyczące alternatywnych technologii w leczeniu czerniaka zebrano w poniższej tabeli. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 26.10.2018 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową GetMedi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce google – <https://www.google.pl/>.

Tab. 26. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii niwolumabem.

Nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>107/2018 (ocena zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)“)</p>	<p>ORP 198/2018</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady Przejrzystości.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Pismem z dnia 4.06.2018 r., znak PLA.4604.389.2018.PB (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości, oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Zmiany w programie zostały zainicjowane przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” składa się z części dotyczącej leczenia ipilimumabem oraz części dotyczącej leczenia niwolumabem (NIWO) i pembrolizumabem (PEMBRO). Dwie z zaproponowanych zmian dotyczą leczenia NIWO i PEMBRO, natomiast zapisy dotyczące leczenia ipilimumabem mają pozostać w niezmiennym kształcie. Zaproponowano dwie zmiany zapisów w programie. Pierwsza zmiana zakłada doprecyzowanie kryterium kwalifikacji obejmującego „brak wcześniejszego leczenia za pomocą przedwiał monoklonalnych anty-PD-1” o zapis „z powodu choroby w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym”. Druga zmiana polega na umożliwieniu przerwania terapii niwolumabem lub pembrolizumabem po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, którzy uzyskali korzyść kliniczną i u których nie stwierdzono progresji choroby, z możliwością powrotu do terapii po jej wystąpieniu. Dodatkowo w uwadze do programu lekowego eksperci PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i PTCO (Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej) zwracają uwagę na konieczność zmian w zakresie organizacji ośrodków prowadzących programy leczenia czerniaka. Z opinii ekspertów wynika, że obecnie obowiązują osobne zapisy wymogów dla 20 ośrodków dysponujących możliwością realizacji programów z immunoterapią i leczeniem ukierunkowanym, a osobne dla 36 ośrodków zajmujących się wyłącznie leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Wg ekspertów zapisy wymogów dla świadczeniodawców powinny być dla wszystkich programów takie jak dla immunoterapii. W ich opinii spowoduje to zwiększenie kosztowej efektywności i bezpieczeństwa terapii w związku z realizacją programów w ośrodkach posiadających doświadczenie w realizacji wszystkich opcji terapeutycznych, a liczba 20 ośrodków, które w skali kraju zapewniają dostęp do nowoczesnego leczenia systemowego zaawansowanego czerniaka, jest wystarczająca.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Proponowana przez wnioskodawcę zmiana programu lekowego jest zgodna z wynikami badań i uzasadniona ekonomicznie. Zaproponowany zapis w opisie programu, nie oddaje dobrze intencji opisanej przez Autorów, w związku z tym właściwe wydaje się zmodyfikowanie zgłoszonej propozycji, poprzez dodanie w punkcie programu określającym czas leczenia w programie zapisu: „Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem lub pembrolizumabem zgodnie z decyzją lekarza i pacjenta po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) i nie stwierdza się progresji choroby, z możliwością powrotu do tego leczenia po wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem. Z uwagi na trudności wynikające z prowadzenia tego typu programów lekowych zasadne wydaje się wprowadzenie ujednolicenia wymogów organizacyjnych</p>

		<p>dla ośrodków prowadzących programy leczenia czerniaka, tak aby programy te były prowadzone w najbardziej doświadczonych ok. 20 jednostkach w Polsce. Zasadne wydaje się również uzupełnienie programu o szczegółowe zalecenia dotyczące prowadzenia kontroli pacjentów, u których przerwano stosowanie leczenia. Powinni oni być kontrolowani w tej samej jednostce, zgodnie z rekomendacjami opartymi na dostępnym piśmiennictwie. Rada, w oparciu o dostępne dowody naukowe, proponuje zapisać w programie lekowym rekomendowany schemat kontroli pacjentów.</p> <p>Propozycje schematu kontroli (follow-up) z uzasadnieniem:</p> <p>1) do 3 lat kontrola co 3 m-ce (po przerwaniu PEMBRO/ NIVO): (uzasadnienie: w badaniu KEYNOTE 006 mediana obserwacji była 33,9 m-ca, 33-miesięczne odsetki przeżyć wolnych od progresji choroby-PFS-po zaprzestaniu Pembrolizumabu były 50%)</p> <p>a) ocena miejscowa + usg węzłów chłonnych regionalnych (w zaawansowaniach IIIA, IIIB,IIIC : 20-28% to wznowa miejscowa lub przerzuty In-transit, ponad 25% przerzuty do regionalnych w. chłonnych (1-6)- największą czułość i swoistość ma badanie usg, 15-50% przerzuty odległe) (7-8);</p> <p>b) badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG kl. piers.), poza tym według wskazań klinicznych (badania kontrolne obrazowe mają małą czułość w wykrywaniu nowych przerzutów, np. rtg kl. piers. 6% (9), bez objawów TK, MR mózgu, PET nieuzasadnione) (10-11);</p> <p>c) dermatoskopia nowych zmian (po leczeniu czerniaka jest 10% ryzyko rozwoju 2-go pierwotnego czerniaka przez całe życie) (12);</p> <p>d) enzymy wątrobowe + LDH (ich podwyższony poziom może być 1-szym, bezobjawowym sygnałem nawrotu, aczkolwiek przy prawidłowym poziomie nie można wykluczyć nawrotu, gdy są objawy) (12);</p> <p>e) scyntygrafia kości w przypadku bólu kości, wskazań klinicznych, ale nie częściej niż co 6 m-cy;</p> <p>f) MR CUN w grupie IIIC co 6-m-cy (w grupie IIIC ryzyko przerzutów do mózgu w ciągu 1-szych 13 miesięcy od leczenia 5%) (4);</p> <p>g) zachęcanie pacjentów do samokontroli okolicy operowanej i regionu splotu chłonnego (ok. 60% nawrotów miejscowych - regionalnych mogą wykryć sami chorzy) (13).</p> <p>2) Następne 3 lata - badania co 6 m-cy - według schematu jak wyżej (w badaniu KEYNOTE 006: po leczeniu Pembrolizumambem, 33-miesięczne odsetki przeżyć całkowitych - OS- były 50%, a 9 m-czny PFS był 91%)</p> <p>3) Następnie 1 x w roku - do końca życia</p> <p>a) ocena miejscowa, regionalna w badaniu przedmiotowym;</p> <p>b) dermatoskopia nowych zmian (stałe ryzyko powtórnego czerniaka 10% przez całe życie);</p> <p>c) enzymy wątrobowe, LDH.</p>
<p>186/2017 (Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518;</p>	<p>SRP 21/2018</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501, • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiołka 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872442,

<p>Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN: 5909990872459; Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN: 5909990872442, w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem")</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872459, <p>w ramach istniejących grup limitowych dla wnioskowanych leków i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia przedmiotowego leczenia do istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Rada Przejrzystości uważa przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p> <p>Uzasadnienie decyzji</p> <p>Problem kliniczny</p> <p>Czerniak skóry występuje w Polsce z częstością 6,6/100 tys. rocznie. Wielu chorych jest skutecznie leczonych operacyjnie we wczesnej fazie choroby. Czerniak należy do nowotworów często dających przerzuty. Przeżycie w uogólnionym czerniaku nie przekracza 12 miesięcy. Niwolumab i ipilimumab (Opdivo i Yervoy) to nowoczesne leki o odmiennych mechanizmach działania stosowane w immunoterapii nowotworów. Obie substancje były pozytywnie ocenione przez AOTMNT osobno w monoterapii leczenia zaawansowanego czerniaka. Obecnie przedmiotem oceny jest ich stosowanie skojarzone.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Jedno badanie RCT - Checkmate 067, w którym oceniono efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Terapia skojarzona w porównaniu do terapii niwolumabem wydłużyła przeżycie bez progresji o 4,6 miesiąca i nieznacznie zmniejszając umieralność całkowitą o 18%. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest porównywalny do profilu tych samych leków stosowanych w monoterapii.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Koszt dodatkowego QALY, przy zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii, jest poniżej ustawowego progu efektywności kosztowej. Z uwagi na zwiększenie dotychczasowej populacji chorych i znacząco większy wpływ na budżet płatnika. Rada uważa za zasadne pogłębienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • mocne dowody naukowe na skuteczność; • uwzględnienie w wytycznych; • dobra efektywność kosztowa.
	REK 20/2018	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1fiolka 4ml, • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), <p>w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”. Uzasadnienie rekomendacji</p>

		<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wynik i przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne. W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie Checkmate 067, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Zgodnie z wynikami tego badania stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z istotną statystycznie przewagą obejmującą: dłuższą o 4,6 miesiąca medianę przeżycia wolnego od progresji (11,5 msc vs 6,9 msc), wyższą o 78% szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (56% vs 42%), wyższą o 62% szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (36% vs 26%). Nie wykazano jednakże statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite czy też całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, konstrukcja badania nie uwzględniała oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż brak jest badań umożliwiających bezpośrednio porównanie wnioskowanej terapii z pozostałymi możliwymi komparatorami: pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem. Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana terapia w porównaniu z monoterapią ipilimumabem jest kosztowo efektywna. Na niepewność przedstawionego wyniku wpływa fakt, iż w przedstawionych badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia. Natomiast stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem utraty pacjentów z powodu toksyczności leku (ryzyko względne wynosiło 3,12 [95% CI: 2,3; 4,28]), co wskazuje, że leczenie mogło wpływać na jakość życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest (podobnie jak w przypadku analizy klinicznej) brak porównania z pozostałymi refundowanymi komparatorami. Przedstawiono trzy rekomendacje refundacyjne: pozytywną (pan-Canadian Oncology Drug Review 2017), pozytywną warunkową (National Institute for Health and Care Excellence 2016), negatywną (National Centre for Pharmacoeconomics 2016). Dokumenty te pozytywnie odnoszą się do efektów klinicznych jednakże zwracają uwagę na znaczne koszty, co było również powodem wydania negatywnej rekomendacji.</p>
<p>155/2015 (Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, kod</p>	<p>SRP 1/2016, 2/2016</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a⁴ 4 ml, kod EAN: 5909991220501 oraz Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a¹⁰ 10 ml, kod EAN: 5909991220518, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a⁴ 4 ml, kod EAN: 5909991220501, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Niwolumab jest nowym preparatem z grupy leków immunologicznych stosowanych w terapii czerniaka działającym na receptor PD-1. Wyniki badań umiarkowanej jakości wskazują na korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w III i IV stadium zaawansowania. Większość analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych jest jednak o porównania pośrednie cechujące się ograniczoną wiarygodnością. Stosowanie niwolumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego stadium czerniaka jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi (Rutkowski 2015), jak i międzynarodowymi (ESMO 2015, NCI 2015, NCCN 2015), oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p>

EAN: 590999120518)	REK 1/2016	<p>Zdaniem Rady, należy dążyć do obniżenia ceny leku oraz zaproponowania RSS opartego na efektach leczenia.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a⁴ ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a¹⁰ ml, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a⁴ ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a¹⁰ ml, w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezesa Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka. Randomizowane badania kliniczne porównujące niwolumab z dakarbazyną w I linii leczenia wykazało skuteczność dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź całkowita, obiektywna odpowiedź na leczenie. Natomiast porównanie pośrednie z dabrafenibem oraz wemurafenibem w zależności od przyjętego źródła danych wykazuje odmienne wyniki. Wskazuje to na znaczne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników.</p> <p>Brak jest randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio (czy też nawet pozwalających na porównanie pośrednie) przedstawiających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w II linii leczenia. Przedstawione porównanie ma charakter opisowy, przeprowadzono je zestawiając wyniki z konkretnych ramiem pojedynczych badań. Wnioskowanie na podstawie tak przeprowadzonej analizy porównawczej wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności, a uzyskane efekty mogą nie odpowiadać rzeczywistości płatnika. Analiza ekonomiczna, wskazuje na kosztową efektywność czy też dominację wnioskowanej terapii względem droższych interwencji. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Wykazana efektywność kosztowa dotyczy terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyny) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, a przy tym zaproponowany instrument podziału ryzyka, w nieznaicznym stopniu wpływa na zmniejszenie wydatków po stronie płatnika publicznego. W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując niwolumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>
-------------------------------------	------------	--

Tab. 27. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące alternatywnych technologii w leczeniu czerniaka.

Nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
147/2017 (Keytruda, pembrolizumab, proszek do	ORP 377/2017	Rada Przejrzystości uznaje za zasadną finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozróżniona wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej. Uzasadnienie

<p>sporządzania roztworu do infuzji ana 50 mg, we wskazaniu rozsziana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10 C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych)</p>		<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. Lek jest refundowany w programie lekowym dla terapii zaawansowanego czerniaka u dorosłych. Obecna ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy jednak zastosowania tego leku u dziecka (z wagą ok. 24 kg) ze wznową po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W takich przypadkach - bez znalezienia skutecznego leczenia - choroba ulega dalszej progresji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci chorego. Zgodnie z wynikami badania Keynote 001, stosowanie leku Keytruda (pembrolizumab) u dorosłych po 12 miesiącach 60% z grupy, w uprzednio leczonej ipilimumabem (n=89) oraz 72% pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (n=51), pozostawało przy życiu. Po 12 mies. odnotowano 57% progresji w grupie wcześniej leczonej oraz 50% progresji w grupie w bez uprzedniej terapii ipilimumabem. Z kolei zgodnie z wynikami badania KEYNOTE 002 w okresie obserwacji odnotowano 72% progresji w grupie interwencji (Keytruda n=180) oraz 87% progresji w grupie kontrolnej (chemioterapia n=179). Mediana przeżycia bez progresji wynosiła odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 2,8 do 3,8 miesiąca) w grupie gdzie stosowano pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg oraz 2,7 miesiąca (zakres 2,5 do 2,8 miesiący) w grupie chemioterapii. Odsetek leczonych Keytruda 2mg/kg, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 17% wyższy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (21% vs 4%). Współczynnik ryzyka (Hazard Ratio) przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia wynosił 0,57 (0,45; 0,73) przy wartości parametru p= 0,0001. W publikacji prezentującej wyniki badania nie osiągnięto jednak wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia. Wpływ stosowania pembrolizumabu u dorosłych na przeżycia całkowite nie został zatem udokumentowany. Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 2799 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących trzy różne dawki (2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg m.c. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji dorosłych pacjentów należały: zmęczenie (24%), wysypka (19%), świąd (18%), biegunka (12%), nudności (11%) i ból stawów (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest do zaakceptowania, szczególnie że nieskuteczne leczenie prowadzi do zgonu. Jednak brak zwiększonego udokumentowanego przeżycia całkowitego związanego ze stosowaniem pembrolizumabu u dorosłych stanowi istotne ograniczenie jeśli chodzi o korzyść ze stosowania leku. Należy też podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W abstrakcie konferencyjnym podano informację, że randomizowane badanie KEYNOTE 051, w którym ustala się zalecaną dawkę oraz oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu czerniaka u pediatrycznych pacjentów (w szczególności u pacjentów, u których wystąpiła oporność na inne dostępne technologie lekowe), jest dopiero w toku i zakończone będzie w 2019. Konkurencyjność cenowa Keytruda jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną pembrolizumab. Koszt stosowania leku wielokrotnie przewyższa koszt innych leków - głównie chemioterapeutyku daktarbazyny stosowanej w omawianej sytuacji klinicznej. Jednak w porównaniu do grupy podobnych w działaniu leków (humanizowane przeciwciała monoklonalne) takich jak nivolumab, czy ipilimumab lek jest najtańszy. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Od lipca 2016 r. lek jest refundowany w leczeniu 1 i 2 linii zaawansowanego czerniaka u dorosłych. Procedura odbywa się w ramach jednego programu lekowego: nivolumab i pembrolizumab i w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”. Koszt wnioskowanej obecnej terapii u dziecka ze wznową czerniaka w okresie kwartalnym wynosi ok. [...]. Ocenia się, że Keytruda u dzieci w poprzednich latach w ramach terapii ratunkowej była stosowana u 7 do 9 chorych rocznie. Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o</p>
--	--	---

		<p>świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania. Dla dzieci z zaawansowaną wznową, która jest nieoperacyjna, brak jest alternatywy. Jednak za stosowanie pembrolizumabu u dzieci i nastolatków jest w fazie badawczej i brak jest publikacji o wynikach takiej terapii. Aktualnie brak jest też dowodów naukowych wskazujących na zysk w przeżyciach całkowitych u dorosłych. Zysk dotyczy głównie wydłużenia czasu do progresji. U chorych pediatrycznych z szybką progresją choroby stosowana jest też chemioterapia, ale w opinii Konsultanta Krajowego ds. Onkologii, jest ona nieskuteczna.</p>
	OP 5/2017	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem pembrolizumabu we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego. Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący badania odpowiadającego wnioskowanej interwencji (stosowania pembrolizumabu w populacji pediatrycznej chorych z czerniakiem) Keynote 051. Jednakże nie zostało jeszcze ono ukończone, a w abstrakcie nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu. Odnaleziono 1 randomizowane badanie przeprowadzone w populacji dorosłej, w której to wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej oraz odpowiedzi częściowej. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia. Wytyczne kliniczne wskazują, że schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u dorosłych mogą zostać zaadaptowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Takie samo stanowisko przedstawił w swojej Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert wskazał, że tak jak w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, także u młodocianych możliwe jest stosowanie immunoterapii pembrolizumabem. W związku z powyższym można sądzić, że wyniki przedstawione dla populacji dorosłej mogą mieć odzwierciedlenie w populacji pediatrycznej.</p>
<p>181/2016 (Cotellic, kobimetynib, tabl. powł., 20 mg, 63 szt., EAN 590276800 1136, w ramach programu lekowego: Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43))</p>	SRP 116/2016	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, kod EAN 590276800 1136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Cotellic jest lekiem przeciwnowotworowym, którego mechanizm polega na odwracalnym, selektywnym, allosterycznym, blokowaniu proliferacji komórki rakowej, która jest aktywowana przez szlak kinazy MAP poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2. Ten nowy lek stosowany jest w I linii leczenia w rozsianym lub nieoperacyjnym czerniaku (stopień III lub IV melanoma), w połączeniu z lekiem przeciwnowotworowym Zelboraf (werumafenib) i tylko u tych dorosłych pacjentów, których komórki nowotworu zawierają mutację genu BRAF V600.</p> <p>Aczkolwiek połączenie tych dwóch leków było dotąd przebadane zaledwie w kilku badaniach klinicznych o wysokiej jakości, to jednak ich wpływ okazał się skuteczny. Mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych terapią skojarzoną była dłuższa o ok. 5 miesięcy w stosunku do monoterapii samym werumafenibem, zaś ryzyko zgonu było mniejsze o 30%. Trzeba jednak pamiętać, że po roku od zakończenia badania połowa z prawie 500 leczonych chorych zmarła i przyczyną zgonów była progresja czerniaka. Oceniając obydwie grupy pacjentów pod względem oceny ogólnego stanu zdrowia i stanu funkcjonalnego chorych w zakresie ról życiowych oraz funkcji poznawczych, nie wykazano klinicznie istotnych zmian.</p>

		<p>Statystycznie istotne różnice wystąpiły natomiast pod względem funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, wykazując przewagę na korzyść grupy leczonej terapią skojarzoną kobimety nibem i wemurafenibem, przy czym tylko w przypadku funkcjonowania emocjonalnego zmiany można było uznać za istotne klinicznie. Zaobserwowano też istotną klinicznie zmianę w zakresie bezsenności oraz bólu w grupie pacjentów leczonej terapią skojarzoną na korzyść tej terapii.</p> <p>Jednak grupa chorych leczonych w terapii skojarzonej lekiem Cotellic miała więcej działań niepożądanych (takich jak hipofosfatemia, biegunka, nadwrażliwość na światło, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej oraz zwiększone stężenie AspAT). Ponadto ogółem częściej występowały: chorioretinopatia, niewyraźne widzenie, nadciśnienie, nudności, wymioty, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej, odwodnienie, gorączka oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Także częstość zgonów z powodów zdarzeń niepożądanych była większa w grupie terapii łączonej niż w grupie monoterapii.</p> <p>Od strony ekonomicznej lek Cotellic jest drogi i z obliczeń kosztowych przeprowadzonych przez AOTM wynika, że wartość ICUR kilkakrotnie przekracza wysokość progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, co spowoduje dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego w wysokości kilkudziesięciu milionów złotych przy leczeniu zaledwie kilkuset pacjentów.</p> <p>Z powodu wysokich kosztów ostatecznego leczenia Cotellic jest refundowany tylko w kilku bogatych krajach takich jak Niemcy, Islandia, Dania i Holandia. Odmówiono natomiast refundacji w Anglii i Walii, argumentując iż współczynnik efektywności kosztów za rok życia skorygowany jakością jest zbyt wysoki.</p> <p>Podsumowując, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>
	REK 68/2016	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimety nib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136 w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii skojarzonej (wemurafenib+ kobimety nib) w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Przedstawione w ramach analizy klinicznej randomizowane badanie kliniczne dowodzi, że wnioskowana terapia zmniejsza ryzyko zgonu, a mediana czasu przeżycia w grupie terapii łączonej była większa o ok. 5 miesięcy. Niezależnie od przyjętego czasu obserwacji (najdłuższy wynosił 24 miesiące) zaobserwowano, że stosowanie omawianej technologii w porównaniu z monoterapią zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego. Dodatkowo terapia skojarzona wykazała wyższość nad komparatorem dla takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, przeżycie wolne od progresji ogółem, obiektywna odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa. W ramach badania przeprowadzono również ocenę jakości życia. Posłużono się kwestionariuszem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wnioskowana technologia w porównaniu z monoterapią wykazała istotną klinicznie przewagę w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, ból, bezsenność. Natomiast analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie stosujących interwencję istotnie statystycznie częściej miały miejsce ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania takie jak: retinopatia surowicza, nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia, zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia.</p>

		<p>W związku z powyższym zasadnym wydaje się aby w ramach prowadzonego programu lekowego, zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie bezpieczeństwa prowadzonej terapii. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej terapii w II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z wnioskowanym wskazaniem i zatwierdzonym programem lekowym, gdyż nie ogranicza on stosowania terapii skojarzonej do I linii. Dlatego też zasadnym wydaje się kwalifikowanie do programu lekowego pacjentów jedynie w ramach I linii leczenia. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazała, że w przypadku uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka terapia skojarzona jest kosztowo efektywna. Jednakże należy mieć na uwadze, że komparatorem był lek, który zgodnie z analizami (przedstawionymi dla leku Zelboraf) był nieefektywny kosztowo. W sytuacji gdy w modelu uwzględniono hipotetyczną cenę wemurafenibu równą cenie progowej (pozostałe parametry pozostają niezmiennione) to wynik ICUR staje się ponad czterokrotnie wyższy od wysokości progu opłacalności. Dodatkowo modelowanie wnioskodawcy przedstawia sytuację kiedy to po 6 roku analizy brak jest kosztów, przy czym inkrementalne efekty zdrowotne utrzymują się praktycznie w całym horyzoncie analizy na korzyść wnioskowanej technologii, tj. przez 30 lat. Taka sytuacja może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczne zwiększenie wydatków ze strony płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS 45 mln PLN w 1 roku i 70 mln PLN w drugim), a proponowany mechanizm podziału ryzyka nie wpływa na nie tak znacząco jak na wartość ICUR (obniżając ją ponad czterokrotnie). Dlatego też zasadnym jest aby wnioskodawca zaproponował mechanizm podziału ryzyka, który w lepszy sposób zabezpieczałby budżet płatnika. Dobrym rozwiązaniem w takiej sytuacji są instrumenty oparte o wyniki leczenia, kiedy to wnioskodawca zwraca koszty leczenia pacjentów, u których nie został osiągnięty jasno określony efekt terapeutyczny.</p>
<p>115/2016 (Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078607; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645; Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584; Mekinist (trametynib), tabl.</p>	<p>SRP 68/2016, 69/2016, 70/2016, 71/2016, 72/2016, 73/2016</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenbem i trametynibem”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań COMBI-d i COMBI-v wskazują, że stosowanie dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem jest skuteczniejsze od monoterapii dabrafenibem (COMBI-d) jak również od monoterapii wemurafenibem (COMBI-v). W badaniach COMBI-d i COMBI-v stwierdzono około 30%, istotną statystycznie, redukcję ryzyka zgonu pacjentów leczonych leczeniem skojarzonym w stosunku do monoterapii zarówno dabrafenibem jak i wemurafenibem. Wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniu COMBI-d wyniosło około 6 m-cy natomiast w badaniu COMBI-v nie oszacowano różnicy z powodu nie osiągnięcia mediany przeżycia w grupie leczenia skojarzonego. W badaniu Flaherty 2012 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem skojarzonym a monoterapią dabrafenibem. Leczenie skojarzone wykazało istotną przewagę nad monoterapią pod względem przeżycia wolnego od progresji we wszystkich powyższych badaniach a różnice w medianie przeżycia bez progresji wynosiły od 2,2 do 5,3 miesiąca. Leczenie skojarzone wiązało się także z poprawą jakości życia. Ponadto, profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego było zbliżony do monoterapii dabrafenbem i wemurafenibem. Jedynie pod względem częstości zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wemurafenibu.</p> <p>Rekomendacje kliniczne (PTOK 2014, NCI 2016, NCCN 2016, ESMO 2015) rekomendują stosowanie leczenia skojarzonego inhibitora BRAF z inhibitorem MEK w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF. Zidentyfikowano trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2016, pCODR 2015 oraz PTAC 2015), jednakże w rekomendacji pCODR 2015 wskazano na nieefektywność kosztową wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia nie jest finansowana w żadnym europejskim kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p> <p>Podsumowując, dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem charakteryzuje się znaczącym wpływem na przeżycie całkowite, czas do progresji oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wątpliwości budzą zapisy</p>

<p>powł., 2 mg, 30 tabl., EAN: 590999114 1851; Mekinist (tramety nib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 590999114 1813)</p>		<p>programu lekowego dotyczące linii leczenia. Obecnie pacjenci z zaawansowanych czerniakiem mogą być leczeni innymi innowacyjnymi technologiami molekularnymi. Program nie ogranicza stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczą głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby. Zapisy w charakterystyce produktu leczniczego sugerują w takim przypadku, rozważenie innych opcji terapeutycznych. Dostępne dane kliniczne sugerują zasadność stosowania leczenia skojarzonego w I linii leczenia lub w II linii leczenia za wyjątkiem pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas monoterapii inhibitorem BRAF. Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>
	REK 44/2016	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078584 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607 Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645 Mekinist (tramety n b), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813 Mekinist (tramety n b), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”. Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib nie jest zasadne. Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okresu obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitorem BRAF jest wręcz wątpliwa.</p> <p>Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości progu opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami. W analizie nie przedstawiono wariantu uwzględniającego rzeczywiste ceny komparatorów, dla których - jak wskazują obliczenia analityków - otrzymany wynik byłby jeszcze wyższy. Ponadto, analiza wrażliwości wskazuje, że w przypadku uwzględnienia wartości przeżycia całkowitego z dolnego zakresu przedziału ufności, nastąpiłby znaczny wzrost wartości ICUR - nawet o 230%. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach o 70,7 mln zł i 125,9 mln zł, a w przypadku uwzględnienia RSS o 12,2 mln zł i 21,4 mln zł. Należy podkreślić, że z uwagi na nieuwzględnienie rzeczywistych cen komparatorów oraz niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej, rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może być znacznie wyższy. Proponowana terapia nie jest refundowana w żadnym kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski.</p>
<p>148/2015 (Keytruda, pembrolizumab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do</p>	SRP 3/2016	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43), w ramach wnioskowanego programu lekowego. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43), w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i</p>

infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 590154932500)		<p>wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego programu lekowego. Dostępne wyniki umiarkowanej jakości, nielicznych badań, o ograniczonym czasie obserwacji, nie są w pełni przekonujące. Ich rezultaty wskazują jednak na korzyści ze stosowania pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w postaci prawdopodobnego wydłużenia przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia) i przeżycia bez progresji choroby u części chorych, choć wyniki porównawczych analiz skuteczności obciążone są wysoką niepewnością i w dużej części mają charakter pośredni. Brak jest bezpośrednich porównań dwóch dostępnych przedwciat anty-PD-1. Stosowanie leku we wnioskowanej grupie chorych jest rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Niektóre agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne dla stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu w większości przypadków zalecając poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W chwili obecnej jednak lek nie jest refundowany ze środków publicznych w krajach Unii Europejskiej i EFTA. Finansowanie leku będzie się wiązało z dużymi dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego. Wyniki analizy ekonomicznej, przy zachowaniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, wskazują na przekroczenie progu optycalności w części analizowanych przypadków. Dodatkowo należy zauważyć, że ze względu na wysoki koszt komparatorów, częściowo kosztowo nieoptycalnych, wnioskowanie o optycalności terapii pembrolizumabem jest znacznie ograniczone. Proponowany RSS [...].</p>
	REK 2/2016	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka. Porównanie pośrednie odnoszące się do I linii leczenia, wykazało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z dakarbazyną oraz wemurafenibem dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Natomiast zgodnie z randomizowanym badaniem klinicznym porównującym pembrolizumab z ipilimumabem w podgrupach pacjentów dla II linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych. Analiza ekonomiczna, w sytuacji uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wskazuje na kosztową efektywność wnioskowanej terapii względem większości przyjętych komparatorów. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wykazał efektywność kosztową względem terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyny) próg optycalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego [...]. W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność</p>

		kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.
130/2015 (Keytruda, pembrolizumab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, EAN 5901549325003, w ramach programu lekowego: LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH PEMBROLIZUMAB EM (ICD- 10 C43))	Zlecenie wycofano pismem MZ.PLR.4600.2447.2.2015.DD z dnia 17.09.2015 r.	
005/2015 (Wemurafenib w leczeniu czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej, tj w drugiej linii leczenia)	-	-
183/2014 (Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD- 10: C43 z rozszerzeniami))	SRP 252/2014	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami)” jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W literaturze światowej brak jest przekonujących badań klinicznych, wskazujących na skuteczność stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry. Lek ten nie jest zarejestrowany w wymienionym wskazaniu w żadnym kraju. Należy także zauważyć, że w rekomendacjach klinicznych, treosulfan nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu czerniaka złośliwego skóry. Jeden z dwóch ekspertów klinicznych uważa, że nie ma wskazań do finansowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry, w przypadku którego obecnie refundowane są inne skuteczne terapie.
	REK 202/2014	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia gwarantowanego.

		<p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za nie zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami). Nie odnaleziono żadnych badań III fazy. Odnalezione badania są niskiej jakości i wskazują na niejednoznaczne wyniki, które nie przemawiają za zasadnością stosowania treosulfanu w terapii złośliwego czerniaka skóry. Zdaniem eksperta klinicznego - onkologa, nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych. Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują na zasadność stosowania treosulfanu w złośliwym czerniaku skóry. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących rozpatrywanego wskazania. Należy mieć na uwadze, że obecnie ze środków publicznych finansowane są programy lekowe w ramach których refundowane są leki zawierające wemurafenib (Leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD10 C43)) oraz ipilimumab (Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem). W leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem skóry stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również kamustyna, dostępna w ramach importu docelowego.</p>
182/2014 (Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69))	SRP 251/2014	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69)” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W literaturze światowej brak jest badań III fazy wskazujących na skuteczność stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Lek ten nie jest zarejestrowany w wymienionym wskazaniu w żadnym kraju. Istnieją badania II fazy, w których używano treosulfanu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Najlepsze wyniki uzyskano w badaniu Pfohler 2003, gdzie oceniano skuteczność leczenia treosulfanem w monoterapii w porównaniu do terapii złożonej z wykorzystaniem treosulfanu i gemcytabiny. Wykazano, że terapia złożona jest skuteczniejsza niż monoterapia, jednakże ze względu na brak grupy otrzymującej jedynie gemcytabinę, nie jest możliwe wiarygodne określenie skuteczności treosulfanu. Należy także zauważyć, że w rekomendacjach klinicznych, treosulfan nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie wskazują, że dostępne dane kliniczne dotyczące treosulfanu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej są bardzo skąpe i w związku z tym lek ten powinien być używany w leczeniu tego schorzenia raczej w warunkach eksperymentu medycznego i/lub badań klinicznych.</p>
	REK 201/2014	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego treosulfan w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69). Treosulfan w ocenianym wskazaniu stanowił już przedmiot prac Agencji i w grudniu 2013 r. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka. Po ponownej, szczegółowej analizie dostępnych danych klinicznych, rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej oraz po uzyskaniu dodatkowej opinii eksperta klinicznego, specjalisty w leczeniu omawianej jednostki chorobowej, brak jest uzasadnienia dla finansowania przedmiotowej terapii w ramach świadczeń gwarantowanych. Schematy chemioterapii stosowane w czerniaku błony naczyniowej oka charakteryzują się ograniczoną skutecznością i nie wydłużają przeżycia całkowitego. Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem zbadanym klinicznie wyłącznie w badaniach I i II fazy, na małych populacjach, a wyniki badań uniemożliwiają</p>

		<p>jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu. Pomimo wieloletniej obecności na rynku, lek nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Należy również podkreślić fakt, iż w omywanym wskazaniu dostępnych jest wiele innych leków cytostatycznych, wymienianych w rekomendacjach klinicznych, w tym dakarbazyna. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.</p>
<p>105/2014 (Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591; leczenie czerniaka złośliwego)</p>	<p>SRP 216/2014, 217/2014, 218/2014, 219/2014</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W ramach analizy efektywności klinicznej, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu wobec wemurafenibu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, dakarbazynę. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wpływie na przeżycie całkowite (OS) pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR).</p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu w terapii chorych na czerniaka skóry, z mutacją BRAF, stąd analizę ekonomiczną dla porównania dabrafenibu i wemurafenibu ograniczono do analizy minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. We wszystkich wariantach analizy podstawowej zastosowanie dabrafenibu w miejsce wemurafenibu generuje oszczędności (zarówno bez zastosowania RSS, jak i po uwzględnieniu RSS).</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja dabrafenibu będzie skutkowała redukcją wydatków płatnika publicznego. Zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ponadto odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii (PBAC 2013) i z Kanady (pCODR 2013).</p>
	<p>REK 170/2014</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, EAN 5909991078584 – Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl, EAN 5909991078591 – Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl, EAN 5909991078607 – Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 120 tabl, EAN 5909991078645 w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem we wpływie na: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR). Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem</p>

		<p>wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują, że terapia dabrafenibem jest tańsza od terapii wemurafenibem w ocenianym wskazaniu i generuje oszczędności dla systemu (zarówno bez instrumentu podziału ryzyka, jak i po jego uwzględnieniu).</p> <p>Finansowanie wnioskowanej technologii popiera również stanowisko polskiego eksperta klinicznego oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie dabrafenibu u chorych z czerniakiem ze stwierdzoną mutacją BRAF. Odnalezione dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafenibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>83/2012 (Zelboraf, 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na czerniaki)</p>	SRP 131/2012	<p>Rada uznaje za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, w odrębnej grupie limitowej pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych z zaawansowanym lub rozsiazanym czerniakiem, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Jednocześnie należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią lekową powoduje, że wyliczenia wskaźników QALY mogą być obciążone dużym błędem. Dlatego też warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.</p>
	REK 121/2012	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafenibem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Zelboraf (wemurafenib) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii daktarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p>

		Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu. Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafenibu) powinna być na zbliżonym poziomie.
54/2012 (Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, w ramach programu lekowego: leczenie zaawansowanego czerniaka)	SRP 50/2102, 51/2012	Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 21 290 zł/opakowanie i 5 322 zł/opakowanie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Rada Przejrzystości podtrzyma swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego. Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu uznała ustalenie urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.
	REK 41/2012	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”. Równocześnie Prezes Agencji przychyliła się do sugestii ekspertów klinicznych i Rady Przejrzystości i podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnym z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku do wartości wyliczonych przez Agencję (szczegółowe informacje str. 7 niniejszej rekomendacji) lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes) umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości ¹ , uważa za wskazane objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka” z uwagi na jego niezaprzeczną wartość medyczną: znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,1 miesiąca wobec mediany 6,4 miesiąca), znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi ogółem (10,9% wobec 3,5%-), znamienne zwiększenie wskaźnika kontroli choroby (28,5% wobec 11,0%). Jednakże równocześnie po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej. Prezes Agencji pragnie podkreślić, że wystąpienie podczas wnioskowanej terapii wymienionych w projekcie programu działań niepożądanych (patrz niżej) jest podstawą do trwałego przerwania leczenia ipilimumabem. Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów leczenia ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej, poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes) umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami po całkowitej resekcji. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 25.10.2018 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumumabu w leczeniu czerniaka.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
NICE 2018	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stopniu III lub IV po całkowitej resekcji	Rekomendacja w przygotowaniu
SMC 2018	W monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka pooperacyjnego w stopniu III lub IV u dorosłych po całkowitej resekcji	Rekomendacja w przygotowaniu
AWMSG 2018	W monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	Produkt zostanie oceniony przez NICE
NCPE 2018	W monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji	Rekomendacja w przygotowaniu
HAS 2018	W monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stopniu III lub IV, u dorosłych po całkowitej resekcji	Niwolumab jest rekomendowany w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stopniu III lub IV, u dorosłych po całkowitej resekcji
Zorginstituut Nederland	-	nie odnaleziono rekomendacji
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	-	nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
Australian Government Department of Health	-	nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2018	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stopniu III lub IV po całkowitej resekcji	Rekomendacja w przygotowaniu
SBU	-	nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	nie odnaleziono rekomendacji

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w leczeniu czerniaka skóry w Polsce refundowane są:

- 1) ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib i trametynib:
 - ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (załącznik B.59 do Obwieszczenia MZ);
 - wemurafenib i kobimetynib w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” (załącznik B.48 do Obwieszczenia MZ);
 - dabrafenib i trametynib w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (załącznik B.72 do Obwieszczenia MZ);
- 2) oraz chemioterapia:
 - siarczan bleomycyny w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.3 do Obwieszczenia MZ);
 - karboplatyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.6 do Obwieszczenia MZ);
 - cisplatyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.11 do Obwieszczenia MZ);
 - cyklofosfamid w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.13 do Obwieszczenia MZ);
 - dakarbazyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.16 do Obwieszczenia MZ);
 - dokсорubicyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.20 do Obwieszczenia MZ);
 - etopozyd w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.24 do Obwieszczenia MZ);
 - ifosfamid w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.31 do Obwieszczenia MZ);

- interferon alfa-2b w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.34 do Obwieszczenia MZ);
- melfalan w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.39 do Obwieszczenia MZ);
- mitomycyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.42 do Obwieszczenia MZ);
- paklitaksel w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.47 do Obwieszczenia MZ);
- tamoksyfen w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.52 do Obwieszczenia MZ);
- winblastyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.60 do Obwieszczenia MZ);
- winkrystyna w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.61 do Obwieszczenia MZ);
- winorelbina w ramach katalogu chemioterapii m.in. we wskazaniu czerniak skóry (C43; załącznik C.63 do Obwieszczenia MZ).

Do kryteriów kwalifikacji do programu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych nivolumabem lub pembrolizumabem należą m.in.: histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego) i brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1.

Do kryteriów kwalifikacji do programu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem należą m.in.: histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne - wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii).

Do kryteriów kwalifikacji do programu leczenia czerniaka skóry wemurafenibem i kobimetynibem należą m.in.: rozpoznanie nieresekcyjnego (stoper III) lub uogólnionego (stoper IV) czerniaka skóry oraz potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu i brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (wszystkie kryteria kwalifikacji muszą zostać spełnione).

Do kryteriów kwalifikacji do programu leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem należą m.in.: rozpoznanie nieresekcyjnego (stoper IIIC) lub uogólnionego (stoper IV) czerniaka oraz potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu (kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie).

Żaden z powyższych programów lekowych nie dotyczy leczenia adiuwantowego czerniaka, które miałyby miejsce przed leczeniem w ramach obecnych programów lekowych.

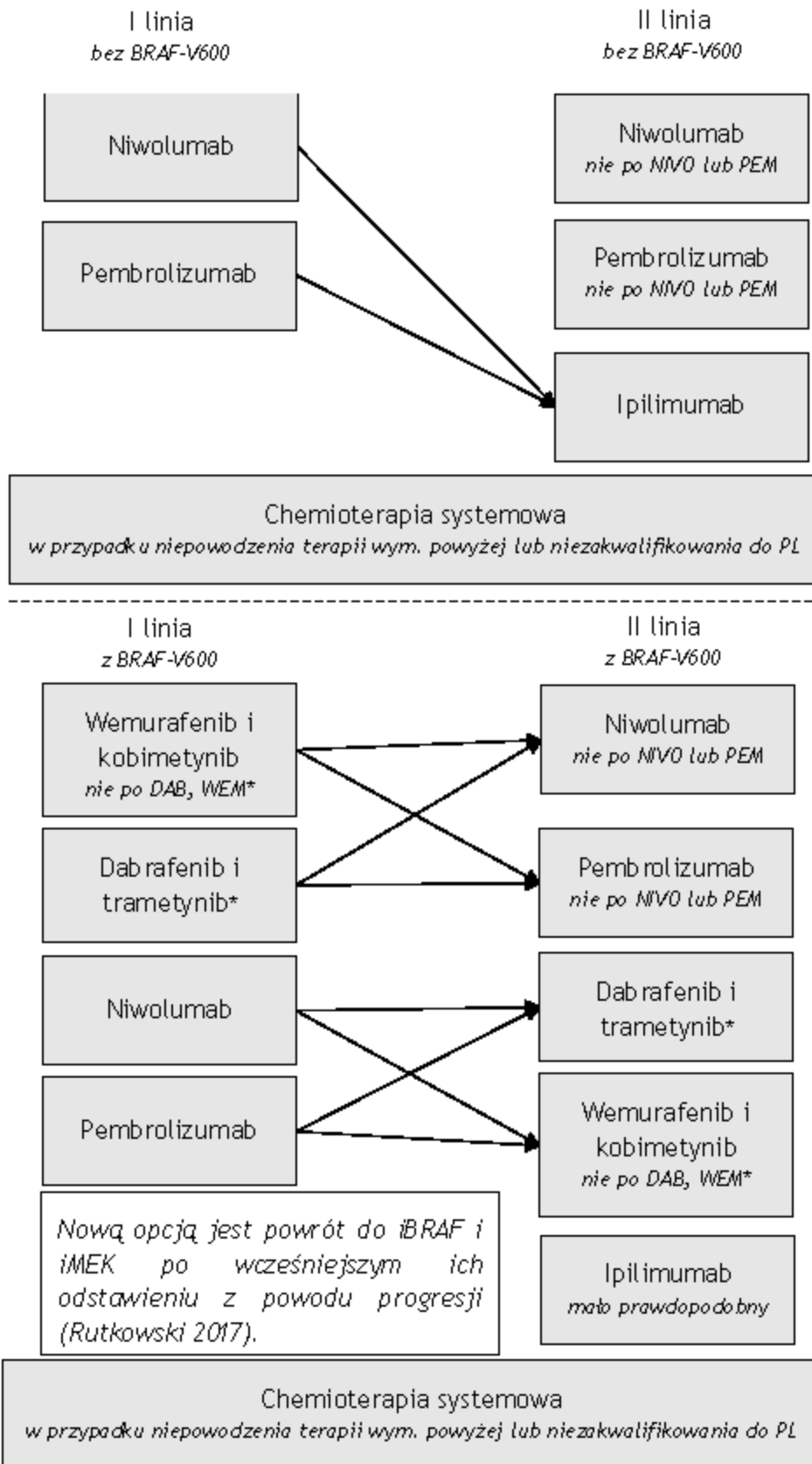
Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia czerniaka **stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii; leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.** U chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF. W systemowym leczeniu - **przede wszystkim pierwszej linii** - u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (preferencyjnie w skojarzeniu z inhibitorem MEK; wemurafenib i kobimetynib oraz dabrafenib i trametynib) oraz niezależnie od statusu mutacji BRAF immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4 **w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-PD-1⁶**; w przypadku immunoterapii **ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki** – leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 w monoterapii – nivolumab lub pembrolizumab). **Sekwencja leczenia (zwłaszcza w razie obecności mutacji BRAF) nie jest obecnie określona**, zastosowanie leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe (Rutkowski 2017).

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji (Rutkowski 2017).

Zgodnie z powyższym, na poniższym rys. przedstawiono terapie refundowane w leczeniu czerniaka w Polsce.

⁶ Wg programu lekowego ipilimumab nie może być stosowany łącznie z: a) innym przeciwciałem monoklonalnym, b) inhibitorem kinazy BRAF, c) inhibitorem kinazy MEK.

Rys. 15. Terapie refundowane w leczeniu czerniaka w Polsce (Obwieszczenie MZ, Rutkowski 2017).



* mogą być stosowane w każdej linii leczenia.

Leczenie uzupełniające

Obecnie zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie, oprócz niwolumabu, jest interferon alfa-2b oraz terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (Rutkowski 2017, EMA Tafinlar). W Polsce refundowany w tym wskazaniu jest jedynie interferon alfa-2b – ceny refundowanych w leczeniu czerniaka preparatów interferonu zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 29. Refundowane w czerniaku preparaty interferonu alfa-2b (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Interferon alfa-2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,10	317,21	317,21	bezpłatny	0,00
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,49	528,66	528,66	bezpłatny	0,00

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).

Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. Nawroty czerniaka występują u ok. 70% pacjentów leczonych w stadium III (Balch 2009, Romano 2010, British Association of Dermatologists 2016, Davar 2016, Eggermont 2016b). Większość z nich ma miejsce w ciągu pięciu lat, obejmuje odległe przerzuty i wiąże się z wysokimi kosztami ekonomicznymi i obciążeniem chorobą (Comish 2009, Romano 2010, Guy 2011, Oster 2011, Reyes 2013, British Association of Dermatologists 2016, Svedman 2016).

W polskich wytycznych nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia, Rutkowski 2017).

Obecnie zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka w Europie, oprócz niwolumabu, jest interferon alfa-2b oraz terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem.

Interferon alfa-2b jest zarejestrowany w czerniaku złośliwym jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych (IFN ChPL). **Interferon alfa-2b jest refundowany** w ramach katalogu chemioterapii m.in. **w czerniaku złośliwym (C43)**. Terapia adiuwantowa IFN- α jest oferowana w niektórych krajach europejskich chorym z czerniakiem stopnia II lub III z wysokim ryzykiem pooperacyjnym, **ale nie jest powszechna z powodu braku korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego i znaczącej toksyczności terapii** (EDF/EADO/EORTC 2016) i w związku z tym nie stanowi komparatora dla niwolumabu w niniejszej analizie.

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 oraz w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji (Trafinlar ChPL). Jednakże terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem nie jest refundowana obecnie w Polsce we wskazaniu leczenia adiuwantowego czerniaka, a jedynie we wskazaniu leczenia nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami u pacjentów z mutacją genu BRAF V600 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” (załącznik B.72 do Obwieszczenia MZ), a więc **poza wnioskowanym wskazaniem dla niwolumabu i w związku z tym nie stanowi komparatora dla niwolumabu w niniejszej analizie.**

W USA zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka jest również **ipilimumab** (IPI SPC). Zgodnie z wynikami badania EORTC 18071, ipilimumab w leczeniu adiuwantowym **przedłuża przeżycie chorych** z czerniakiem w stopniu III w porównaniu z placebo, w tym przeżycie całkowite, przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od przerzutów odległych (EORTC 18071). W wytycznych klinicznych zwracana jest jednakże uwaga na **dużą toksyczność terapii ipilimumabem** (patrz rozdz. 2.1.7). Ipilimumab **refundowany jest** w ramach programu lekowego leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych, ale po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka lub braku tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne - wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu; Obwieszczenie MZ), a więc **poza wnioskowanym wskazaniem dla niwolumabu i w związku z tym nie stanowi komparatora dla niwolumabu w niniejszej analizie.**

Chociaż obecne terapie adiuwantowe mogą znacznie poprawiać RFS, DMFS i OS, istnieją obecnie ograniczone opcje terapeutyczne z dobrym stosunkiem korzyści do ryzyka dla pacjentów z całkowicie wyciętym stadium III i IV czerniaka, co może tłumaczyć, dlaczego terapia adiuwantowa, pomimo wysokiego odsetka nawrotów, nie stanowi terapii powszechnej (patrz zalecenia polskie Rutkowski 2017). 70% pacjentów nie otrzymuje terapii

adiuwantowej w przypadku resekcji stadium III czerniaka (Harlan 2011, Mohr 2017). Istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i lepiej tolerowane terapie wspomagającego leczenia resekcyjnego czerniaka III/IV stopnia niż obecnie dostępny interferon.

Dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka opublikowano niedawno wyniki badania fazy 3 – badania CheckMate 238. Zgodnie z wynikami badania CheckMate 238 **niwolumab zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 35% w porównaniu z ipilimumabem**: HR=0,66 [97,56%CI: 0,54; 0,81], $p<0,0001$. W grupie chorych leczonych niwolumabem raportowano **mniej zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 związanych z leczeniem** (14,4% vs 45,9%) **i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** (9,7% vs 42,6%) niż w grupie ipilimumabu (CheckMate 238). W związku z dostępnymi wynikami randomizowanego badania fazy dla ipilimumabu z grupą kontrolną placebo (badanie EORTC 18071), **istnieje możliwość pośredniego porównania niwolumabu z placebo**. W związku z powyższym za komparator dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) chorych na czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami po całkowitej resekcji przyjęto **placebo**.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

4 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; EMA wytyczne).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 miesiącu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta (EMA wytyczne).

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne (w tym kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań obejmujących terapie podtrzymujące w porównaniu do placebo/BSC (najlepsze leczenie objawowe, ang. *best supportive care*), rekomendowanym punktem końcowym jest OS (EMA wytyczne).

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA wytyczne):

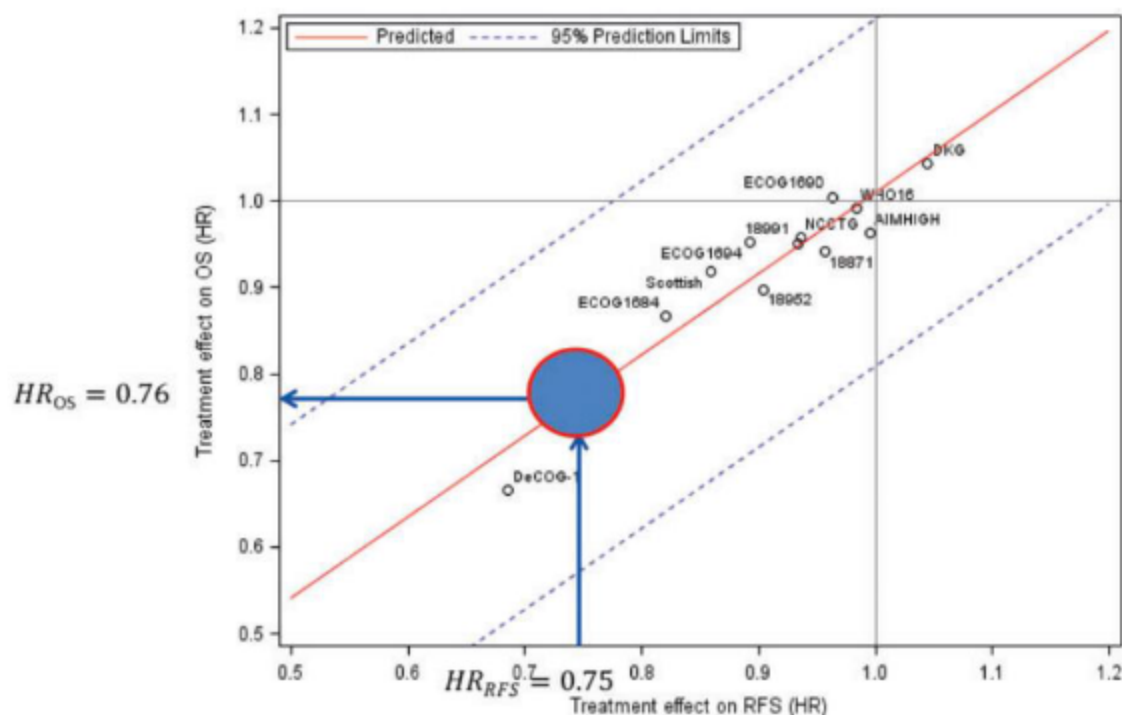
- przeżycie całkowite (OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, PFS) lub czas do progresji (TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).⁷

Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. W badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z OS jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015).

Ocena przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) jako punktu surogatowego dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem w stopniu II-III w oparciu o metaanalizę randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych została opisana w publikacji Suciū 2018. Indywidualne dane pacjenta (ang. *individual patient level data*, IPD) dotyczące RFS i OS zebrano od 5826 pacjentów włączonych do 11 randomizowanych badań dla leczenia adiuwantowego porównujących interferon (IFN) z obserwacją. Ponadto włączono IPD z dwóch badań porównujących IFN i szczepienia u 989 pacjentów. Dwupoziomowe podejście do modelowania zastosowano do oceny korelacji Spearmana (ρ) na poziomie pacjenta dla RFS i OS oraz współczynnik determinacji (R^2) na poziomie badania dla wpływu leczenia na RFS i OS. Walidację zewnętrzną wyników przeprowadzono w oparciu o 13 badań dla leczenia adiuwantowego bez dostępnych IPD. Stwierdzono, że RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i ważnym surogatowym punktem końcowym dla OS (wyniki na poziomie pacjenta $\rho=0,89$ i na poziomie badania $R^2=0,91$ (Suciū 2018) - patrz rysunek poniżej.

⁷ Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

Rys. 16. Zależność pomiędzy RFS a OS na podstawie publikacji Suci 2018.



Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*, DMFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- jakość życia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono m.in.:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania leczenia.

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

4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej niwolumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj

badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43).

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do obserwacji.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.


Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD10 C43).
Interwencja (I)	niwolumab
Komparator (C)	obserwacja (placebo)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • jakość życia; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźniki 5-letnich i 10-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (Gershenwald 2017).	16
Rys. 2. Wskaźniki 1-rocznych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na czerniaka skóry w Polsce (KRN epidemiologia).	17
Rys. 3. Liczba i współczynniki zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w 2010 roku (KRN epidemiologia).	18
Rys. 4. Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1980-2010 (KRN epidemiologia).	18
Rys. 5. Trendy zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku (KRN epidemiologia).	19
Rys. 6. Umieralność na czerniaka skóry w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN epidemiologia).	20
Rys. 7. Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1965-2010 (KRN epidemiologia).	21
Rys. 8. Trendy umieralności na czerniaka skóry w Polsce w latach 1965-2010 w wybranych grupach wieku (KRN epidemiologia).	22
Rys. 9. Liczba zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba zachorowań i zgonów w latach 2016-2020 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).	24
Rys. 10. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry (Rutkowski 2017).	32
Rys. 11. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (Rutkowski 2017).	33
Rys. 12. Proponowany schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III z obecnością mutacji BRAF (Rutkowski 2017).	34
Rys. 13. Liczba chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2015 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2016-2020.	41
	42
Rys. 15. Terapie refundowane w leczeniu czerniaka w Polsce (Obwieszczenie MZ, Rutkowski 2017).	79
Rys. 16. Zależność pomiędzy RFS a OS na podstawie publikacji Suci 2018.	85

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).....	6
Tab. 2. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry (Rutkowski 2017, PTOK 2014)....	10
Tab. 3. Obraz kliniczny czerniaków - kliniczne zasady ABCD(E) (Rutkowski 2017, PTOK 2014).	11
Tab. 4. Stopnie zaawansowania wg klasyfikacji oceny zaawansowania czerniaka według TNM AJCC 8-ej edycji (NCCN).....	15
Tab. 5. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry w latach 1999-2015 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).....	23
Tab. 6. Obciążenie czerniakiem w Polsce – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	25
Tab. 7. Obciążenie czerniakiem w Polsce w 2016 r. w podziale na wiek chorych – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	25
Tab. 8. Obciążenie czerniakiem w Polsce w 2016 r. w porównaniu do wybranych krajów Europy – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	26
Tab. 9. Porównanie kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia czerniaka skóry (Morris 2009, Tinhong 2008, O’Dea 2009, Doran 2015).....	26
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu uzupełniającym czerniaka.....	36
Tab. 28. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2015.	39
Tab. 29. Oszacowania liczby chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2014.	40
Tab. 13. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy.....	41
.....	42
.....	42
.....	43
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (NIVO ChPL).....	45
Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	46
Tab. 19. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (NIVO ChPL).	48
.....	51
Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania.	54
Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	54
.....	57

[Redacted]	57
[Redacted]	58
Tab. 26. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące terapii niwolumabem.	59
Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące alternatywnych technologii w leczeniu czerniaka.	63
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumumabu w leczeniu czerniaka.	75
Tab. 29. Refundowane w czerniaku preparaty interferonu alfa-2b (Obwieszczenie MZ)	80
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (s).....	87

Bibliografia

- AJCC 7th** American Joint Committee on Cancer. Melanoma of the Skin Staging. 7th Edition. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/MelanomaSmall.pdf>, dostęp: 25.10.2018 r.
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA 181/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Biuletyn Informacji Publicznej. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 181/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_\[kobimetynib\]_2016_10_14_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellic_[kobimetynib]_2016_10_14_BIP.pdf), dostęp: 25.10.2018 r.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group, nivolumab (Opdivo®), <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3705> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- Balch 2009** Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- British Association of Dermatologists 2016** British Association of Dermatologists. STAGE 3 MELANOMA. 2016, <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=103&itemtype=document> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy - Details, <https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- CheckMate 238** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR1, Maio MI, Atkinson V1, Queirolo P1, Gonzalez R1, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
- Cornish 2009** Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20 Suppl 6:vi51-8. doi: 10.1093/annonc/mdp255.
- Davar 2016** Davar, D. and J. M. Kirkwood Adjuvant Therapy of Melanoma. *Cancer Treat Res* 2016;167:181-208.
- Didkowska 2017** Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Warszawa 2017. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp: 25.10.2018 r.
- Doran 2015** Doran CM, Ling R, Byrnes J, et al. Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. *BMC Public Health.* 2015;15:952.

- EDF/EADO/EORTC 2016** Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; 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. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.005. Epub 2016 Jun 29.
- Eggermont 2016** Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
- EMA Opdivo** European Medicines Agency. Opdivo®. Procedural steps taken and scientific information after the authorization; https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 25.10.2018 r.]
- EMA Tafinlar** European Medicines Agency. Tafinlar®. Procedural steps taken and scientific information after the authorization; https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/tafinlar-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 25.10.2018 r.]
- EORTC 18071** Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bottomley A, Kotapati S, de Pril V, Testori A, Eggermont AM. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):393-403. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30015-3. Epub 2017 Feb 3.
- 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. doi: 10.1093/annonc/mdv297.
- FDA Breakthrough Therapy** U.S. Food and Drug Administration. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApapprovalReports/UCM481542.pdf> [dostęp: 30.10.2018 r.]
- Gershenwald 2017** Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13.
- GLOBOCAN 2012** GLOBOCAN and I. A. f. R. o. Cancer. WHO Europe Region (EURO) - Both Sexes Estimated Incidence by Age. 2012.
- Grossmann 2015** Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(3):181-91.
- Guy 2011** Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2011;29(10):863-74.

- Hanly 2015** Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* 2015;136(4):E136-45.
- Harlan 2011** Harlan LC, Lynch CF, Ballard-Barbash R, Zeruto C. Trends in the treatment and survival for local and regional cutaneous melanoma in a US population-based study. *Melanoma Res* 2011;21(6):547-54.
- Harries 2017** Harries M, Mohr P, Grange F, Ehness R, Benjamin L, Siakpere O, Barth J, Stapelkamp C, Pfersch S, McLeod L, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). *Int J Clin Pract.* 2017 May;71(5). doi: 10.1111/ijcp.12946.
- HAS 2018** Haute Autorite De Sante, Opdivo®, adjuvant treatment of adults with melanoma, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2870066/fr/decision-n-2018-0132/dc/sem-du-5-septembre-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-d-opdivo-nivolumab-dans-le-cadre-d-une-recommandation-temporaire-d-utilisation?xtmc=&xtcr=1 [dostęp: 25.10.2018 r.]
- IFN ChPL** European Medicines Agency. IntronA. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/introna-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 25.10.2018 r.
- IHE GBD** Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd>, dostęp: 25.10.2018 r.
- PI 2014** National Institute for Health and Care Excellence, Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance 319, 23 July 2014, 1-49.
- PI SPC** Food and Drug Administration. Yervoy label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125377s086lbl.pdf, dostęp: 24.10.2018 r.
- Koseła 2011** Koseła H., Świtaj T., Rutkowski P., Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka, *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 5: 246-253.
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 24.10.2018 r.
- KRN czerniak** Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach. Czerniak skóry. <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/>, dostęp: 24.10.2018 r.
- KRN epidemiologia** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Czerniak skóry (C43). <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/>, dostęp: 24.10.2018 r.
- Lugowska 2018** Lugowska I, Tetrycz P, Rutkowski P. Immunotherapy of melanoma, *Contemp Oncol (Pozn)* 2018; 22 (1A): 61-67.
- Michalska-Jakubus 2006** Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 2006;2:45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html>, dostęp: 25.10.2018 r.
- Mohr 2017** Mohr P. Adjuvant Therapy: What Is the Standard? *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. 2017.
- Morris 2009** Morris S, B. Cox B, Bosanquet N. Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 2009;10(3):267-73.
- NCCN** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma. NCCN Evidence Blocks. Version 3.2018 – August 31, 2018. NCCN.org. <http://www.nccn.org>, dostęp: 25.10.2018 r.

- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma. Version 3.2018 – July 12, 2018. NCCN.org. <http://www.nccn.org>, dostęp: 24.10.2018 r.
- NCI 2017** National Cancer Institute. Melanoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>, dostęp: 24.10.2018 r.
- NCPE 2018** National Centre for Pharmacoeconomics, Nivolumab (Opdivo®) as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with melanoma, <http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-as-monotherapy-for-the-adjuvant-treatment-of-adults-with-melanoma/> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- NFZ – statystyki JGP** Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 24.10.2018 r.]
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management [NG14]. July 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>, dostęp: 24.10.2018 r.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence, Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10286> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- NIVO ChPL** European Medicines Agency. Opdivo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: 25.10.2018 r.
- Nobel 2018** The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine, <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf> [dostęp: 30.10.2018 r.]
- O'Dea 2009** O'Dea D. The Costs of Skin Cancer to New Zealand, Wellington School of Medicine, University of Otago 2009; <https://wellington.cancernz.org.nz/assets/Sunsmart/Information-sheets/CostsofSkinCancer-NZ-22October2009.pdf> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywie-niowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2018-r>, dostęp: 06.11.2018 r.
- Oster 2011** Oster G, Taneja C, Penrod JR, Yang AS, Edelsberg J. Economic Burden of Advanced Melanoma: Findings From A Large US Health Insurance Database. *Value in Health* 2011;14:A233-510.
- PTOK 2014** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i in. Czerniaki skóry. [Red.] Krzakowski M, Warzocha K i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom 1. Aktualizacja na dzień 06.10.2014. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp: 25.10.2018 r.
- Reed 2012** Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, et al. Increasing Incidence of Melanoma Among Young Adults: An Epidemiological Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012 Apr; 87(4): 328-34. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.010.
- Reyes 2013** Reyes C, DaCosta BS, Linke R, et al. The burden of metastatic melanoma: treatment patterns, healthcare use (utilization), and costs. *Melanoma Res* 2013;23(2):159-66.
- Romano 2010** Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J*

- Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3042-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063. Epub 2010 May 17.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ruka 2006** Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
- Rutkowski 2016** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i in. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. Przeg Dermatol 2016;103:1-18.
- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract 2017; 13: 241-258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium, nivolumab (Opdivo), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-submission-smc2112/> [dostęp: 25.10.2018 r.]
- Suciu 2018** Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen TT, Wheatley K, Ives N, de Schaetzen G, Efendi A, Buyse M. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx133.
- Svedman 2016** Svedman FC, Pillas D, Taylor A, et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clin Epidemiol 2016;8:109-22.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Tinghog 2008** Tinghog G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. Acta Derm Venereol 2008;88(5):467-73.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- WHO DALY** World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/, dostęp: 25.10.2018 r.