



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Yervoy (ipilimumab)**  
**we wskazaniu:**  
czerniak skóry (ICD-10: C43)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.25.2020

Data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AJCC</b>	System służący do oceny stopnia zaawansowania nowotworu (ang. American Joint Committee On Cancer)
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTCAE</b>	Skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>CWD</b>	Cisplatyna/winblastyna/dekarbazyna,
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society For Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IHC</b>	Badanie immunohistochemiczne
<b>IL</b>	Interleukina
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci 1
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badania włączonego do przeglądu .....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 24</b>	
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	26
9.2. Diagram selekcji badań .....	29
9.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	30

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że w załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: przebyte leczenie operacyjne, terapia niwolumabem oraz terapia wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem; choroba przerzutowa – rozsiew do wątroby. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla populacji docelowej obejmującej pacjentów z chorobą przerzutową do narządów mięsistych po uprzedniej immunoterapii lekiem anty-PD-1 oraz terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK (zastosowanie ipilimumabu w III linii leczenia).

Lek Yervoy (ipilimumab) w monoterapii jest obecnie zarejestrowany w Europie m.in. do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W związku z powyższym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym.

Monoterapia ipilimumabem jest obecnie refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10: C.43)”. Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry lub błon śluzowych po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka lub braku tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację. Powyższy zapis stanowi kryterium wykluczenia dla populacji docelowej, ponieważ zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia uprzednie leczenie obejmowało dwie terapie układowe.

Ponadto warto zwrócić uwagę, iż terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, którego jednym z kryteriów włączenia jest potwierdzona mutacja w genie BRAF V600. W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu zostanie zwrócona uwaga także na populację pacjentów z rozsiałym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

## Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i inne. Mutacje w genie BRAF wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka. Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74-90%) oraz mutacja V600K (16-29%).

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682). Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies.

## Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W opinii dr. Bala objawami/konsekwencją objawów zaawansowanego czerniaka są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu włączono jedno wieloośrodkowe badanie retrospektywne, które dotyczyło zastosowania ipilimumabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem po wcześniejszej terapii lekiem z grupy anty-PD-1 Zimmer 2017 (N=84). Grupę kontrolną w badaniu Zimmer 2017 stanowił ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem.

W badaniu Zimmer 2017 w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem 25 (53%) chorych stosowało wcześniej pembrolizumab, a 22 (47%) chorych stosowało niwolumab. Wśród pacjentów uprzednio stosujących terapię anty-PD-1 9 (19%) chorych stosowało również terapię inhibitorami BRAF ± MEK. Co najmniej 2 terapie przed zastosowaniem ipilimumabu otrzymało 15% pacjentów, a 30% stosowało 3 terapie lub więcej. Większość pacjentów (89%) otrzymała ipilimumab bezpośrednio po nieskuteczności terapii lekiem anty-PD-1 (bez innej

terapii układowej pomiędzy). Na podstawie charakterystyki populacji przedstawionej w badaniu Zimmer 2017 nie można stwierdzić ilu pacjentów jest zgodnych z populacją docelową niniejszej analizy.

W badaniu Zimmer 2017 odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem (N=47) wyniósł 54% (95% CI: 35; 70). Natomiast mediana PFS w tej grupie wyniosła 3 mies. (95%CI: 2,8; 3,8). W podgrupie osób z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia (wykluczona grupa z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej) leczonych ipilimumabem (N=40) odpowiedź na leczenie (CR+PR) stwierdzono u 17% osób, a kontrolę choroby (CR+PR+SD) stwierdzono u 42%. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem 21 pacjentów (45%) zakończyło terapię wcześniej z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia

Prof. Krzakowski, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności ocenianej technologii lekowej: *„wniosek dotyczy postępowania całkowicie nieuzasadnionego naukowo (brak wartościowych badań, w których ipilimumab stosowano po wcześniejszym leczeniu niwolumabem i wemurafenibem z kobimetynibem). Po drugie, profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.”* Natomiast dr Bał powołując się na dane z badania Zimmer 2017 oraz zalecenia NCCN wskazał, że: *„odpowiedź obiektywna 16%-20% chorych, kontrola choroby ok. 45% chorych, całkowite przeżycie (1 roku od rozpoczęcia leczenia) 54% chorych.”*

Według ChPL Yervoy, ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. Najczęstsze działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych ipilimumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka w dawce 3 mg/kg m.c. obejmowały: zmniejszenie apetytu, biegunkę, wymioty, nudności, wysypkę, świąd, zmęczenie, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę (częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ )).

### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Oceniane wskazanie (stosowanie ipilimumabu w III linii leczenia zaawansowanego czerniaka) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Yervoy. Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie, został oceniony przez EMA w 2011 roku i został uznany za dodatni. Zdaniem EMA uzyskana korzyść w zakresie całkowitego przeżycia była klinicznie istotna i kompensowała odnotowane zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym. Jednakże w raporcie EMA zaznaczono, że nasilenie i liczba zgłaszanych zdarzeń niepożądanych stanowiły potrzebę ciągłego poszukiwania podgrup pacjentów, u których leczenie ipilimumabem będzie wydawało się bardziej korzystne, i tych, dla których będzie ono mniej korzystne. Jednakże należy zaznaczyć, że w badaniach rejestracyjnych nie uczestniczyli pacjenci po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK.

W opinii dr. Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, relacja korzyści do ryzyka jest dość dobra. Wyniki osiągnięte u chorych są zbliżone do tych, obserwowanych u chorych nie poddawanych wcześniej leczeniu systemowemu. Toksyczność leczenia jest znana z badań, które doprowadziły do rejestracji ipilimumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowana terapia ma zostać zastosowana w III linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK.

W wytycznych PTOK 2019 podano, że w przypadku osób z mutacją w genie BRAF leczonych w I linii lekami anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w II linii inhibitorami BRAF i MEK jako III linia leczenia zalecany jest ipilimumab lub chemioterapia. Ponadto zaznaczono, że *ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa.* W ramach chemioterapii stosowanej jako leczenie ratunkowe po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii, wytyczne PTOK 2019 wskazują na możliwość zastosowania dakarbazy.

W wytycznych NCCN 2020 oraz ESMO 2019 zaznaczono, że w przypadku II i kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka wybór terapii ściśle zależy od wcześniejszego leczenia i zalecono m.in.: włączenie pacjentów do badań klinicznych, ponowne zastosowanie immunoterapii, chemioterapię, leczenie paliatywne, a w przypadku występowania mutacji w genie BRAF – inhibitory BRAF i/lub inhibitory MEK.

Prof. Krzakowski ankietowany przez Agencję wskazał, że *postępowanie w analizowanej sytuacji powinno być indywidualizowane w zależności od stanu chorych i objawów choroby oraz umiejscowienia przerzutów. Należy rozważyć - indywidualnie - zastosowanie metod miejscowego leczenia (np. radioterapia bolesnych zmian kostnych lub stereotaktyczne napromienianie oraz różne zabiegi ablacyjne i konwencjonalna chemioterapia),*



*a także należy zapewnić chorym właściwe postępowanie objawowe (np. zabezpieczenie przeciwbólowe i inne działania paliatywne). Nie ma możliwości ustalenia ścisłego schematu postępowania u chorych po niepowodzeniu immunoterapii i leczenia anty-BRAF, który mógłby być uogólnionym wzorcem postępowania w przedstawionej sytuacji.*

Natomiast w opinii dr. Wiesława Bala technologiami stosowanymi obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu są: leczenie objawowe, chemioterapia, dabrafenib (wybrani chorzy).

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma określonej technologii alternatywnej. Ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, że w przypadku III linii leczenia czerniaka po wcześniejszej immunoterapii oraz terapii inhibitorami BRAF i MEK dalsze leczenie powinno być dobierane **indywidualnie**. Wytyczne polskie wskazują na możliwość zastosowania w III linii leczenia, oprócz ipilimumabu, dekarbazy, która z uwagi na fakt, że jest refundowana w ocenianym wskazaniu, nie stanowi komparatora dla wnioskowanego leku, ponieważ ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest możliwy jedynie po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Natomiast wytyczne NCCN i ESMO rekomendują w III linii leczenia (oprócz ipilimumabu): udział w badaniu klinicznym, ponowną immunoterapię lekiem anty-PD-1, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem, chemioterapię, leczenie paliatywne/najlepsze leczenie wspomagające. Wybór opcji zależy od indywidualnego podejścia klinicysty. Z tego względu w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC), ponieważ dostępne dane o populacji nie pozwalają na wskazanie innej terapii.

### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3 podań leku Yervoy wyniesie [REDAKTOWANO] zł. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3 podań leku Yervoy wyniesie [REDAKTOWANO] zł.

Zlecenie MZ zakłada podanie 3 fiolek po 200 mg leku Yervoy co 2 tygodnie (tj. 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie). Dawkowanie ipilimumabu opisane w zleceniu MZ jest niezgodne z przedstawionym w ChPL Yervoy w leczeniu czerniaka skóry w monoterapii. ChPL Yervoy wskazuje podawanie leku w dawce 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie. Ponadto w ChPL wskazano, że zalecane jest podanie 4 dawek leku, a nie 3 jak przedstawiono w zleceniu.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3 podań leku Yervoy oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDAKTOWANO] niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (182 233 zł). [REDAKTOWANO]

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Dr Bał ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana liczba pacjentów o charakterystyce przedstawionej w zleceniu MZ, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL może wynieść 100 osób rocznie.

Przy uwzględnieniu przyjętych założeń dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, zgodnych z przedstawionymi w zleceniu MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 100 osób przez 3 miesiące wyniesie ok. [REDAKTOWANO]. Przy uwzględnieniu ceny leku z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie ok. 18,2 mln zł.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r., znak PLD.4530.482.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 24.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że w załączniku dołączonym do powyższego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: przebyte leczenie operacyjne, terapia niwolumabem oraz terapia wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem; choroba przerzutowa – rozsiew do wątroby. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla populacji docelowej obejmującej pacjentów z chorobą przerzutową do narządów miękkich po uprzedniej immunoterapii lekiem anty-PD-1 oraz terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK (zastosowanie ipilimumabu w III linii leczenia).

Lek Yervoy (ipilimumab) w monoterapii jest obecnie zarejestrowany w Europie m.in. do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W związku z powyższym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym.

Monoterapia ipilimumabem jest obecnie refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10: C.43)”. Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci dorośli z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry lub błon śluzowych 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). Powyższy zapis stanowi kryterium wykluczenia dla populacji docelowej, ponieważ zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia uprzednie leczenie obejmowało dwie terapie układowe – niwolumab i wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem.

Ponadto warto zwrócić uwagę, iż terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, którego jednym z kryteriów włączenia jest potwierdzona mutacja w genie BRAF V600. W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu zostanie zwrócona uwaga także na populację pacjentów z rozsiałym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego [Szczeklik 2018].

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i inne. Mutacje w genie BRAF wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka. Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych zmianach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych cech molekularnych. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74-90%) oraz mutacja V600K (16-29%) [raport OT.422.12.2019].

#### Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn). Mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną szybko (odpowiednio 10% i 8% rocznie), w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie [Szczeklik 2018].

W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowe przypadki zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682) [Szczeklik 2018].



## Rokowanie

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. Odsetki przeżyć 5-letnich zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i w stopniu IV (najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach) wynoszą <10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym 12 mies. [Szczeklik 2018].

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2019].

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W czasie prac nad raportem otrzymano dwie opinie eksperckie. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Jeden z ankietowanych ekspertów nie odniósł się w swojej opinii do istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek. W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii dr Wiesława Bała.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
UZASADNIENIE	Wymieniono powyżej wszelkie objawy zaawansowanego czerniaka i ew. skutki tych objawów.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Yervoy]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 200 mg
Wnioskowane wskazanie	czerniak skóry (ICD-10: C43)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u>  <b>YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</b>            YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem 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 tyko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u>            YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p>
Wnioskowane dawkowanie	3 mg/ kg m.c. // 200 mg co 2 tygodnie (3 fio ki po 200 mg)
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

**Komentarz analityków Agencji:**

Produkt Yervoy jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) w monoterapii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, tym samym stosowanie ipilimumabu w trzeciej linii leczenia czerniaka skóry zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

W 2011 r. podczas rejestracji leku Yervoy w terapii zaawansowanego czerniaka u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych ocenie EMA podlegało 1 główne badanie oraz 7 badań dodatkowych. W 2 z powyższych badań populację badaną stanowili pacjenci wcześniej leczeni, którzy następnie otrzymali 4 podania ipilimumabu w dawce 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie (MDX010-20, CA184022).

Badanie MDX010-20 (publikacja Hodi 2011) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkiem badaniem, w którym porównano monoterapię ipilimumabem (N=137), ipilimumab w skojarzeniu z peptydową szczepionką przeciw czerniakowi (gp100) (N=403) i monoterapię gp100 (N=136). Populację badania stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem po nieskuteczności lub braku tolerancji terapii co najmniej jednym z wymienionych leków: interleukina 2, dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna. W badaniu 91,9% pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię. Immunoterapię stosowało wcześniej 40,1% pacjentów w grupie ipilimumabu, a w grupie ipilimumabu + gp100 47,9% pacjentów. Na immunoterapię składały się: interferon alfa (2A lub 2B), interleukina 2 lub 7 i/lub immunoterapia eksperymentalna (PRG-interferon alfa 2A lub 2B). W grupie ipilimumabu w monoterapii mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,12 miesiąca, a ryzyko zgonu w porównaniu z gp100 w monoterapii było mniejsze o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,51, 0,87; p<0,01). Natomiast w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z gp100 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,95 miesiąca a ryzyko zgonu w porównaniu z gp100 w monoterapii było mniejsze o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,55, 0,85; p<0,01). Zarówno w grupie ipilimumabu w monoterapii jak i ipilimumabu w skojarzeniu z gp100 pacjenci istotnie statystycznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) niż w grupie gp100 (odpowiednio 10,9% vs 1,5%, p=0,001; 5,7% vs 1,5%, p=0,04).

Badanie CA184022 (publikacja Wolchok 2010) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem II fazy, przeprowadzonym w 3 ośrodkach, w którym ipilimumab stosowano w 3 dawkach: 0,3 mg/kg m.c., 3 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c. przez 4 cykle, a następnie w fazie podtrzymującej co 3 miesiące. Pacjenci włączeni do badania stosowali wcześniej: dakarbazynę, temozolomid, fotemustynę, interleukinę 2 oraz inne chemoterapeutyki. Wśród pacjentów, którzy przyjmowali dawkę ipilimumabu 3 mg/kg m.c. (N=72) co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia otrzymało 69% osób. W grupie stosujących dawkę ipilimumabu 3 mg/kg m.c. mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,7 miesiąca, a w 24. miesiącu terapii nadal żyło 24,2% pacjentów. W powyższej grupie odsetek najlepszej odpowiedzi na leczenie wyniósł 4,2% (3/72 pacjentów).

W związku z powyższym, badania rejestracyjne nie wnoszą dowodów na skuteczność ipilimumabu w leczeniu pacjentów po uprzednim zastosowaniu immunoterapii (anty-PD-1) oraz leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK. Oprócz powyższych badań dostępne są wyniki jednego badania retrospektywnego, w którym ipilimumab stosowano u pacjentów po nieskuteczności leku z grupy anty-PD-1 (publikacja Zimmer 2017 – opis w rozdziale 3).

Ponadto warto wspomnieć, że dawkowanie ipilimumabu podane w zleceniu MZ nie jest zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL. Zgodnie z ChPL zalecany schemat indukcji produktem Yervoy to dawka 3 mg/kg m.c. podawana co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Natomiast w zleceniu wskazano, iż mają być podane 3 dawki leku w odstępach 2 tygodniowych.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ipilimumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z czerniakiem skóry z przerzutami do narządów miękkich po immunoterapii lekiem anty-PD-1 oraz terapii inhibitorami BRAF i MEK	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ipilimumab stosowany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c.	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramiennie; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości)	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ipilimumabu w przerzutowym czerniaku skóry po przednim leczeniu immunoterapią (anty-PD-1) oraz terapią skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Odnaleziono jednakże jedno badanie dotyczące stosowania ipilimumabu w przerzutowym czerniaku skóry po przednim leczeniu immunoterapią (anty-PD-1) Zimmer 2017. Wśród pacjentów stosujących ipilimumab w badaniu Zimmer 2017 19% oprócz terapii anty-PD-1 otrzymało również inhibitory BRAF i MEK. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu nie wskazano sekwencji stosowania terapii, ani linii leczenia, w której zastosowano poszczególne terapie (szczegóły ograniczeń badania przedstawiono w rozdziale 3.1.2).

Ponadto w ramach procesu rejestracji produktu leczniczego Yervoy EMA wzięta pod uwagę badania kliniczne, w których ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie stosowany był m.in. w 3 linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii lub terapii interleukiną 2 (MDX010-20, CA184022). Badania te nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego z uwagi na fakt, iż w powyższych badaniach nie brali udziału pacjenci po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK. Krótka charakterystyka powyższych badań oraz podsumowanie wyników zostały przedstawione w rozdziale 2.3.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania włączono do opracowania 1 retrospektywne badanie wieloośrodkowe Zimmer 2017, którego charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zimmer 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak dodatkowego finansowania badania	Retrospektywne badanie wielośrodkowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Europie <u>Cel badania:</u> opis charakterystyki populacji i skuteczności zastosowanej terapii <u>Okres, z którego zbierano dane:</u> 01.2010-06.2016 <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 4 miesiące (zakres: 1-12 mies.) w grupie terapii skojarzonej oraz 6 miesięcy (zakres: 1-63) w grupie ipilimumabu w monoterapii <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa monoterapii: ipilimumab 3 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=47)</li> </ul> <p>W grupie ipilimumabu 25 (53%) pacjentów otrzymało wszystkie 4 dawki terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa terapii skojarzonej: ipilimumab (1 lub 3 mg/kg) + nivolumab (1 lub 3 mg/kg) przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca nivolumabem w monoterapii (3 mg/kg co 2 tygodnie) (N=37) <ul style="list-style-type: none"> <li>ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (N=5)</li> <li>ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (N=32)</li> </ul> </li> </ul> <p>W grupie terapii skojarzonej 22 (59%) pacjentów otrzymało 4 dawki terapii skojarzonej; 10 pacjentów (27%) pozostawało na leczeniu w trakcie analizy danych.</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny czerniak w stadium III lub IV wg 7. edycji kryteriów AJCC,</li> <li>przyjęcie co najmniej 1 dawki ipilimumabu lub nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach badania klinicznego lub poza nim,</li> <li>udokumentowana progresja choroby na wcześniejszej terapii lekiem z grupy anty-PD-1 wg kryteriów RECIST 1.1</li> </ul> <u>Grupa monoterapii ipilimumabem: N=47</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z czerniakiem skóry: n=36 (77%)</li> <li>pacjenci w stadium IV, M1c: n=47 (100%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej pembrolizumab: n=25 (53%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej nivolumab: n=22 (47%)</li> <li><b>pacjenci stosujący wcześniej inhibitory BRAF ± MEK: n=9 (19%)</b></li> <li>pacjenci stosujący ipilimumab po zakończeniu anty-PD-1: 42 (89%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej 1 terapię (55%), 2 terapię (15%), 3 lub więcej terapii (30%)</li> </ul> <u>Grupa terapii skojarzonej: N=37</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z czerniakiem skóry: n=25 (68%)</li> <li>pacjenci w stadium IV, M1: n=35 (97%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej pembrolizumab: n=24 (65%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej nivolumab: n=13 (35%)</li> <li><b>pacjenci stosujący wcześniej inhibitory BRAF ± MEK: n=16 (43%)</b></li> <li>pacjenci stosujący ipilimumab + nivolumab po zakończeniu anty-PD-1: 22 (59%)</li> <li>pacjenci stosujący wcześniej 1 terapię (24%), 2 terapię (24%), 3 lub więcej terapii (52%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>długość kontroli choroby (ang. duration of disease control, DoDC) zdefiniowana jako czas od pierwszej kontroli choroby (np.: odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD) do wystąpienia progresji,</li> <li>całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate),</li> <li>odsetek kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).</li> </ul>

Włączone do raportu badanie charakteryzowało się następującymi ograniczeniami:

- badanie obserwacyjne, retrospektywne, które cechuje się niższą jakością niż badania kliniczne i prospektywne badania obserwacyjne,
- w badaniu Zimmer 2017 komparatorem ipilimumabu nie była przyjęta w ramach niniejszej analizy technologia alternatywna, czyli najlepsza terapia wspomagająca;
- na podstawie informacji przedstawionych w publikacji nie można stwierdzić ilu pacjentów w zakwalifikowanym badaniu jest zgodnych z populacją docelową niniejszego raportu (pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry stosujący ipilimumab w III linii leczenia po uprzedniej terapii nivolumabem i terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK);
- w badaniu nie zaprezentowano wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych ipilimumabem w III linii;
- w badaniu Zimmer 2017 ipilimumab w III linii leczenia otrzymało 7 (15%) pacjentów, pozostali pacjenci otrzymali ipilimumab w II linii leczenia (55% osób) lub w IV albo wyższej linii leczenia (30% osób);

- dawkowanie ipilimumabu w badaniu było zgodne z ChPL Yervoy tj. 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie przez 4 cykle i jednocześnie niezgodne z przedstawionym w załączniku do zlecenia MZ (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie przez 3 cykle);

### 3.1.3. Wyniki badania włączonego do przeglądu

#### **Analiza skuteczności**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Zimmer 2017 dot. skuteczności leczenia chorych z przerzutowym czerniakiem ipilimumabem w ramach co najmniej II linii terapii. Jeśli było to możliwe wyniki przedstawiono dla populacji zawężonej - najbardziej odpowiadającej populacji docelowej. W badaniu Zimmer 2017 część wyników (dotyczących odpowiedzi na terapię) przedstawiono dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub czerniakiem niewiadomego pochodzenia (wyłączono chorych z czerniakiem błony śluzowej lub czerniakiem gałki ocznej).

#### **Istotne klinicznie punkty końcowe**

##### Przeżycie całkowite

Współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii wyniósł 54% (95% CI: 35; 70), natomiast współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76).

Parametry takie jak: najlepsza uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie terapią anty-PD-1, zastosowanie badanej terapii sekwencyjnie po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anty-PD-1 oraz liczba linii wcześniejszego leczenia nie miały wpływu na OS w obu opisanych grupach.

##### Jakość życia

Jakość życia nie była przedmiotem oceny w badaniu Zimmer 2017.

#### **Pozostałe punkty końcowe**

##### Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii wyniosła 3,0 mies. (95%CI: 2,8; 3,8), a w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniosła 2,0 mies. (95%CI: 1,9; 3,0).

##### Długość kontroli choroby

Mediana długości kontroli choroby w grupie leczonych ipilimumabem w monoterapii wyniosła 7,0 mies. (95%CI: 2,8 - 22,8 mies.), a w grupie leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) nie została osiągnięta.

##### Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki stosowania terapii ipilimumabem w monoterapii oraz terapii skojarzonej (niwolumab + ipilimumab) w postaci najlepszej osiągniętej odpowiedzi na leczenie w badaniu Zimmer 2017 w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub czerniakiem niewiadomego pochodzenia (wyłączono chorych, u których wystąpił czerniak błony śluzowej lub czerniak gałki ocznej).

**Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w badaniu Zimmer 2017**

Najlepsza uzyskana odpowiedź (best response)	Chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia ipilimumabem w monoterapii N=40	Chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia <u>terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab</u> N=30
	n (%)	
Odpowiedź całkowita (CR)	0 (0%)	1 (3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	6 (15%)	5 (17%)
Stabilna choroba (SD)	9 (23%)	4 (13%)
Progresja choroby (PD)	21 (52%)	16 (54%)
Nieвозможна do oceny*	4 (10%)	4 (13%)



Najlepsza uzyskana odpowiedź (best response)	Chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia <u>ipilimumabem w monoterapii</u> N=40	Chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia <u>terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab</u> N=30
	n (%)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR (CR+PR)	6 (17%)**	6 (23%)**
Współczynnik kontroli choroby, DCR (CR+PR+SD)	15 (42%)**	10 (38%)**

\* 4 pacjentów z każdego ramienia zmarło przed oceną zmiany zasięgu guza (ang. tumour burden)

\*\*36 pacjentów w grupie ipilimumabu i 26 pacjentów w grupie ipilimumab+niwolumab oceniono pod względem skuteczności

Autorzy badania stwierdzili, że różnice w odnotowanych wynikach ORR i DCR mogą być spowodowane dużą liczbą wcześniej zastosowanych terapii w ramieniu terapii skojarzonej (>50% pacjentów miało  $\geq 3$  wcześniejsze terapie układowe przed zastosowaniem ipilimumabu i niwolumabu, wliczając w to 43% pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli inhibitorem BRAF i/lub inhibitorem MEK.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji pacjentów biorących udział w terapii (bez wyodrębnienia subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji docelowej).

#### Zgony

Czterech pacjentów z każdego ramienia badania zmarło przed oceną zmian zasięgu guza.

#### Zdarzenia niepożądane

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii. W grupie chorych stosujących ipilimumab w monoterapii 21 pacjentów (45%) zakończyło terapię wcześniej z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia.

Tabela 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa –działania niepożądane na podstawie badania Zimmer 2017

Punkt końcowy	Badanie Zimmer 2017	
	ipilimumab, N=47 n (%)	niwolumab + ipilimumab, N=37 n (%)
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	21 (45%) pacjentów przerwało z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub działania niepożądanego	5 (14%)

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Maciej Krzakowski, przekazał następujące informacje dotyczące wnioskowanej terapii „*po pierwsze, wniosek dotyczy postępowania całkowicie nieuzasadnionego naukowo (brak wartościowych badań, w których ipilimumab stosowano po wcześniejszym leczeniu niwolumabem i wemurafenibem z kobimetynibem). Po drugie, profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Po trzecie, rozważanie finansowania ipilimumabu stosowanego w trzeciej linii leczenia nie było proponowane przez podmiot odpowiedzialny, co świadczy o bardzo niewielkim uzasadnieniu naukowym.*”

Dr Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, powołując się na dane z badania Zimmer 2017) oraz zalecenia NCCN wskazał, że: *odpowiedź obiektywna 16%-20% chorych, kontrola choroby ok. 45% chorych, całkowite przeżycie (1 roku od rozpoczęcia leczenia) 54% chorych.* Przytoczone przez eksperta wyniki nie dotyczą bezpośrednio populacji wnioskowanej tj. osób po terapii lekiem anty-PD-1 oraz inhibitorami BRAF i MEK, natomiast dotyczą osób po nieskuteczności terapii lekiem anty-PD-1 oraz w przypadku części pacjentów także innych terapii. Charakterystykę badania Zimmer 2017 przedstawiono w rozdziale 3.1.2.



### Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Yervoy, ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. Najczęstsze działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych ipilimumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka w dawce 3 mg/kg m.c. obejmowały: zmniejszenie apetytu, biegunkę, wymioty, nudności, wysypkę, świąd, zmęczenie, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę (częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ )).

Ponadto w ChPL Yervoy wskazano, że zastosowanie ipilimumabu w monoterapii związane jest z występowaniem:

- objawów pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego – w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu perforacji przewodu pokarmowego;
- hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego – w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu niewydolności wątroby;
- działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego dotyczącego skóry – obserwowano rzadkie przypadki toksycznej nekrolizy naskórka, niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym;
- działań neurologicznych pochodzenia immunologicznego – w badaniach zgłaszano przypadki zespołu Guillain-Barre, które prowadziły do zgonu;
- endokrynopatii pochodzenia immunologicznego – podanie ipilimumabu może powodować stan zapalny narządów wydzielania wewnętrznego, objawiający się jako niedoczynność podwzgórza, przysadki mózgowej, niewydolność nadnerczy oraz niedoczynność tarczycy;
- reakcji na wlew - w badaniach klinicznych ipilimumabu zgłaszano ciężkie reakcje na wlew;
- innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego – tj. zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Yervoy.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że Yervoy (ipilimumab) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku w tym wskazaniu stanowił przedmiot oceny EMA. Początkowo wskazanie to dotyczyło wyłącznie osób dorosłych wcześniej leczonych, a następnie zostało rozszerzone o osoby nieleczone (2013 r.) i o młodzież od 12 r.ż. (2018 r.).

W 2011 roku EMA oceniła zasadność rejestracji leku Yervoy w terapii zaawansowanego czerniaka u dorosłych, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie. W sprawozdaniu z oceny EMA wskazano, że została wykazana skuteczność ipilimumabu w dawce 3 mg/kg m.c. w terapii pacjentów z wcześniej leczonym, zaawansowanym czerniakiem. Uzyskana korzyść w zakresie całkowitego przeżycia była klinicznie istotna i kompensowała odnotowane zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym.

Ponadto zaznaczono, że nasilenie i liczba zgłaszanych zdarzeń niepożądanych stanowiły potrzebę ciągłego (po rejestracji) poszukiwania podgrup pacjentów, u których leczenie ipilimumabem będzie wydawało się bardziej korzystne, i tych, dla których będzie ono mniej korzystne. Jest to szczególnie ważne w przypadku podgrup, które są szczególnie narażone na wystąpienie (ciężkich) zdarzeń niepożądanych, na przykład pacjentów z chorobą autoimmunologiczną.

Zaznaczono, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem ipilimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, którzy byli leczeni uprzednio, jest pozytywny.

W opinii dr. Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, relacja korzyści do ryzyka jest *dość dobra. Wyniki osiągnęte u chorych są zbliżone do tych, obserwowanych u chorych niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu. Toksyczność leczenia jest znana z badań, które doprowadziły do rejestracji ipilimumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry.* Natomiast w opinii prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po leku anty PD-1 oraz terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

*[EMA\_Assesment report\_2011, opinie ekspertów]*

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 30.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- brytyjskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z bazy publikacji medycznych Medline oraz w wyszukiwarki google.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 wybrane rekomendacje przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2019 r. (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019), National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz European Society for Medical Oncology z 2019 r., odnoszące się do leczenia czerniaka skóry. Opis informacji zawartych w odnalezionych wytycznych ograniczono do rekomendacji dotyczących leczenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry (zgodnie z populacją docelową). W związku z faktem, iż zlecenie MZ nie zawęży populacji do osób z mutacją w genie BRAF, jednakże wskazuje iż uprzednie leczenie obejmowało terapię skojarzoną wemurafenibem i kobimetynibem (refundacja w ramach PL dla pacjentów z mutacją w genie BRAF), w poniższym opisie uwzględniono również zalecenia dla pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>PTOK 2019</b> (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019) (polskie)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry. Poniżej ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</b></p> <p><i>Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (I, A). Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dakarbazylna to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, 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 (I, A).</i></li> </ul> <p>Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie (I,A);</li> <li>• pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (I,A);</li> <li>• skojarzenie niwolumabu lub pembrolizumabu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (ipilimumabem) (I, B);</li> <li>• <b>ipilimumab</b> – <i>zalecany schemat dawkowania 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki (I, A). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (ok. 10%), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni wieloletnimi przeżyciami. Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z reakcjami autoimmunologicznymi (działania niepożądane w stopniach 3.–4. występują u ok. 20–25% chorych).</i></li> </ul> <p><i>Ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Stosowanie terapii skojarzonej z anty-CTLA4 ma szczególne uzasadnienie u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN.</i></p> <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wemurafenib (inh bitor BRAF) (I,A);</li> <li>• dabrafenib (inh bitor BRAF, <i>charakteryzuje się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności</i>) (I,A);</li> <li>• trametynib (inhibitor MEK) (I,B);</li> <li>• terapie skojarzone: dabrafen bu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem <i>przynoszą lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności</i> (I,A);</li> <li>• <i>powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji</i> (II, B);</li> </ul> <p><i>Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej 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 BRAF.</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>NCCN 2020 (amerykańskie)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu czerniaka skóry. Poniżej ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia choroby nieresekcyjnej lub w stadium uogólnienia.</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p><u>I linia leczenia przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka skóry (terapię preferowane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia anty PD-1:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab (siła rekomendacji - kategoria 1);</li> <li>○ niwolumab (siła rekomendacji - kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem (siła rekomendacji - kategoria 1)<sup>1</sup>;</li> <li>• Leczenie ukierunkowane molekularnie, w przypadku występowania mutacji w genie BRAF V600, leczenie preferowane w przypadku potrzeby szybkiej odpowiedzi<sup>4,5,6</sup>:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dabrafenib i trametynib (siła rekomendacji - kategoria 1);</li> <li>○ wemurafenib i kobimetynib (siła rekomendacji - kategoria 1);</li> <li>○ encoforarafen b i binimetynib (siła rekomendacji - kategoria 1).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>II lub kolejne linie leczenia przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka skóry<sup>A</sup></u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia anty PD-1:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab</li> <li>○ niwolumab</li> </ul> </li> <li>• terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem<sup>1</sup></li> <li>• terapia ukierunkowana molekularnie, w przypadku występowania mutacji BRAF V600<sup>5,6</sup>:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dabrafenib i trametynib;</li> <li>○ wemurafenib i kobimetynib;</li> <li>○ encoforarafen b i binimetynib.</li> </ul> </li> </ul> <p>Inne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipilimumab;</b></li> <li>• wysokie dawki interleukiny 2 (IL-2)<sup>2</sup>.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab/ talimogen laherparepwek (T-VEC) (siła rekomendacji - kategoria 2B);</li> <li>• leki cytotoksyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię cytotoksyczną można rozważyć w indywidualnych przypadkach, u pacjentów u których nie można zastosować immunoterapii lub terapii celowanej (z uwagi na progresję choroby na wcześniejszej terapii, nieakceptowalną toksyczność, choroby współistniejące),</li> <li>○ leki cytotoksyczne, które były stosowane z powodzeniem w monoterapii lub w skojarzeniu obejmują (choć nie ograniczają się do wymienionych): dekarbazyne, temozolomid, paklitaksel, paklitaksel związany albuminą, karboplatyna/paklitaksel, cisplatyna/winblastyna/dekarbazyne (CVD) (siła rekomendacji - kategoria 2B dla CVD);</li> </ul> </li> <li>• imatynib w przypadku nowotworu z obecnością mutacji KIT;</li> <li>• larotrectinib lub entrectinib w przypadku nowotworów wywołanych przez fuzje genów NTRK ;</li> <li>• binimetinib w przypadku nowotworów z obecnością mutacji NRAS, gdy doszło do progresji po wcześniejszej terapii inhibitorami punktów kontrolnych (siła rekomendacji - kategoria 2B)<sup>3</sup>;</li> <li>• należy rozważyć najlepszą terapię wspomagającą (BSC) w przypadku pacjentów w gorszym stanie sprawności.</li> </ul> <p><sup>A</sup> Pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie, lub w krótkim czasie po zastosowaniu pierwszej linii leczenia, należy rozważyć lek zalecany w drugiej linii leczenia, nie stosowany w pierwszej linii i z innej grupy leków. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po monoterapii lekiem anty-PD-1, skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem lub ipilimumabu w monoterapii jest zasadną opcją leczenia. U pacjentów, u których wystąpiła kontrola choroby (CR, PR, lub SD) i nie wystąpiła toksyczność, ale wystąpiła progresja lub nawrót choroby &gt; 3 miesiące od zakończenia leczenia, można rozważyć ponowne zastosowanie tego samego leku lub leku z tej samej klasy leków.</p> <p><sup>1</sup> Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem związana jest z poprawą w zakresie ORR, PFS i OS w porównaniu z monoterapią ipilimumabem, kosztem istotnego zwiększenia toksyczności. Wpływ skojarzonej terapii niwolumabem i ipilimumabem na wyniki OS w porównaniu z niwolumabem jest nieznany. Badanie III fazy niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs niwolumab w monoterapii vs ipilimumab w monoterapii zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (jako I linia leczenia) cierpiących na nieresekcyjnego czerniaka stopnia III lub IV. Wskazania do zastosowania ww. skojarzenia obejmuje w porównaniu do monoterapii anty-PD1: pacjentów gotowych do podjęcia terapii o wysokim ryzyku toksyczności związanej z leczeniem; brak chorób współistniejących lub procesów autoimmunologicznych, które mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; pacjentów mających wsparcie rodziny/opiekuna, którzy zastosują się do zaleceń zespołu medycznego w zakresie postępowania z toksycznością leczenia; brak/ niskie stężenie PD-L1 w tkankach;</p> <p><sup>2</sup> Wysokie dawki IL-2 nie powinny być stosowane u pacjentów z nieodpowiednim stanem organów wewnętrznych, u pacjentów ze złym stanem zdrowia lub nieleczonymi lub dającymi objawy przerzutami do mózgu. Terapia IL-2 może być rozważona u pacjentów z niewielkimi przerzutami do mózgu i bez znacznego obrzęku wokół guza (siła rekomendacji - kategoria 2);</p> <p><sup>3</sup> U pacjentów nieleczonych wcześniej lub u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii, binimetinib związany był z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie na poziomie 15% i skutkował małą poprawą w zakresie PFS, bez poprawy w zakresie OS, w porównaniu z monoterapią dekarbazyną.</p> <p><sup>4</sup> Z uwagi na fakt, że zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK wiąże się z krótszym czasem do uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, mogą być preferowane u pacjentów z szybką progresją choroby lub objawów;</p> <p><sup>5</sup> U pacjentów wcześniej nieleczonych z nowotworem nieresekcyjnym wg skali AJCC edycja 7. stopień IIIC lub IV choroby, skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK było związane z poprawą odsetka odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią inhibitorami BRAF.</p> <p><sup>6</sup> Jeśli skojarzona terapia inhibitorami BRAF i MEK jest przeciwwskazana, monoterapię inhibitorem BRAF (dabrafenibem lub wemurafenibem) jest rekomendowaną opcją, w szczególności u pacjentów, którzy są nieodpowiednimi kandydatami do terapii inhibitorami punktów kontrolnych;</p> <p><b><u>Siła zaleceń:</u></b></p> <p>1 Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</p> <p>2B Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa lub w stosunku do którego nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p><b>ESMO 2019 (europejskie)</b>  Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu czerniaka skóry. Poniżej ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</b></p> <p><u>I linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (ipilimumab) [I,A];</li> <li>• leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A];</li> <li>• w przypadku występowania mutacji BRAF V600E inhibitor BRAF (wemurafenib, dabrafenib, encorafenib) w skojarzeniu z inhibitorem MEK (kobimetynib, trametynib, binimetinib) [II,B];</li> <li>• talimogen laherparepwek (T-VEC) u pacjentów z nowotworem nieoperacyjnym [I,B].</li> </ul>



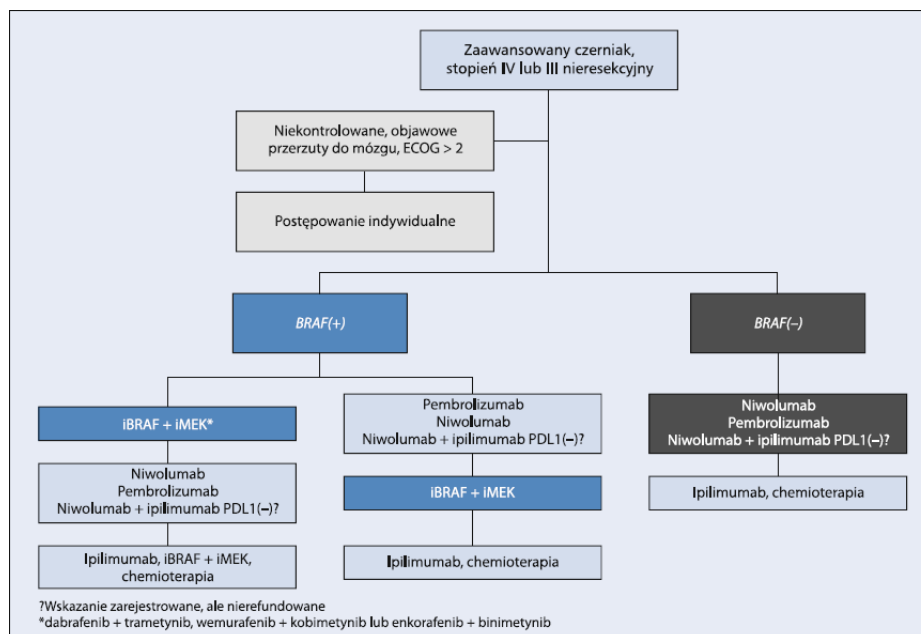
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inne mutacje</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów z mutacją NRAS, cKIT lub NF1 opcje terapeutyczne w I linii leczenia są identyczne jak powyżej.</li> </ul> <p><u>II linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu</u></p> <p>Wybór terapii II linii zależy od terapii zastosowanej w I linii oraz stwierdzonych mutacji. Udział w badaniach klinicznych powinien być zawsze brany pod uwagę jeśli jest taka możliwość.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ipilimumab w monoterapii [II,B] lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem [IV,B] (u pacjentów, u których wcześniej zastosowano anty-PD1);</li> <li>leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A];</li> <li>w niektórych przypadkach można rozważyć chemioterapię z dakarbazyną lub temozolomidem jako terapię pomostową;</li> <li>u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF, można rozważyć leki rekomendowane dla pacjentów bez potwierdzonej mutacji, oraz terapię inhibitorami BRAF i MEK jeżeli nie zastosowano jej w pierwszej linii leczenia. Terapia z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK nie powinna być zastosowana zbyt późno w przebiegu choroby.</li> </ul> <p><u>Dalsze linie leczenia</u></p> <p>Na ten moment kolejne linie leczenia nie są oparte na dowodach. W kolejnych liniach leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>włączenie do badań klinicznych,</li> <li>ponowną terapię z zastosowaniem immunoterapii (IO rechallenge, ang. immuno-oncology rechallenge) lub ponowne zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ipilimumab, jeśli nie podano wcześniej,</b></li> <li>niwolumab lub pembrolizumab jeżeli zastosowano inne linie leczenia po niepowodzeniu IO [II,B];</li> <li>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej [IV, B]</li> </ul> </li> <li>chemioterapia z dakarbazyną lub temozolomidem lub inne schematy [II,C],</li> <li>leczenie paliatywne.</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>nie otrzymano żadnego zewnętrznego finansowania na potrzeby przygotowania tych wytycznych. Koszty produkcji zostały pokryte z funduszu centralnego.</i></p>

Skróty: AJCC – system służący do oceny stopnia zaawansowania nowotworu (ang. American Joint Committee On Cancer), BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), CTCAE – skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), CWD - cisplatyna/winblastyna/dekarbazyna, IHC - badanie immunohistochemiczne, IL – interleukina, NCCN - The National Comprehensive Cancer Network, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Ipilimumab w monoterapii w leczeniu uogólnionego czerniaka skóry jest zalecany przez wszystkie odnalezione wytyczne. Rekomendacje dotyczą drugiej lub kolejnych linii leczenia.

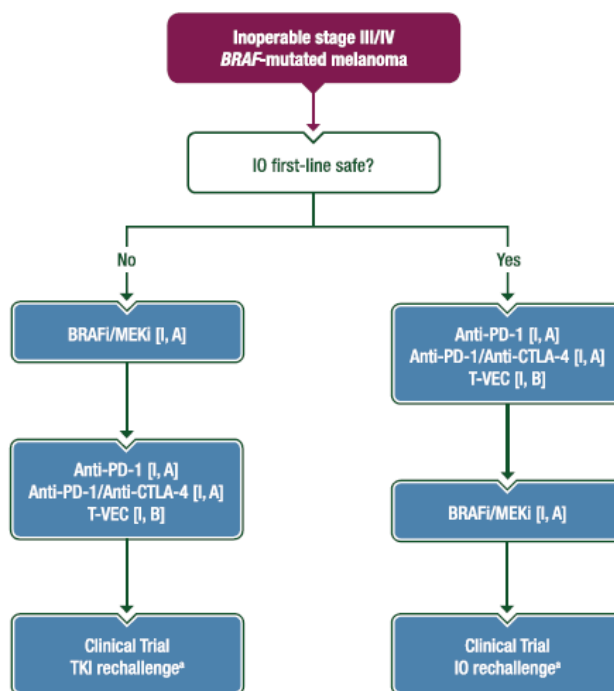
W wytycznych PTOK 2019 wskazano, że *ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa*. Ogólny schemat leczenia systemowego chorych na zaawansowane czerniaki według wytycznych PTOK 2019 przedstawia rycina poniżej. W przypadku osób z mutacją w genie BRAF leczonych w I linii lekami anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w II linii inhibitorami BRAF i MEK jako III linia leczenia zalecany jest ipilimumab [I,A] lub chemioterapia. W ramach chemioterapii stosowanej jako leczenie ratunkowe po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii, wytyczne PTOK 2019 wskazują na możliwość zastosowania dakarbazyny [I,A], jako jedyne zarejestrowanego w uogólnionym czerniaku leku cytotoksycznego zaznaczając, że jej skuteczność jest ograniczona.





**Rysunek 1. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe czerniaki (Źródło: PTOK 2019)**

Wytyczne ESMO 2019 oraz NCCN 2020 wskazują, że wybór schematu w II linii i kolejnych liniach leczenia zależy ściśle od zastosowanej terapii w I linii. Ogólny schemat leczenia systemowego chorych na zaawansowane czerniaki według wytycznych ESMO 2019, przedstawia rycina poniżej. W przypadku pacjentów leczonych w I linii lekami anti-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w II linii inhibitorami BRAF i MEK, w ramach III linii leczenia wytyczne ESMO 2019 zalecają włączyć pacjentów do badania klinicznego lub ponowne zastosowanie immunoterapii (np.: ipilimumab, jeśli nie podano uprzednio, niwolumab lub pembrolizumab jeżeli zastosowano inne linie leczenia po niepowodzeniu immunoterapii [II,B]; niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej [IV, B]). Innymi schematami zalecanymi przez wytyczne ESMO na dalszych liniach leczenia są: chemioterapia np.: z dakarbazyną lub temozolomidem [II,C], leczenie paliatywne.



**Rysunek 2. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na czerniaki nieoperacyjne w stadium III/IV (Źródło: ESMO 2019)**

W wytycznych NCCN 2020 preferowane schematy leczenia w II i kolejnych liniach leczenia są identyczne do zalecanych w I linii (leki anty-PD-1 w monoterapii, lek anty-PD-1 w skojarzeniu z ipilimumabem, skojarzenie inhibitora BRAF z inhibitorem MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600). Zgodnie z wytycznymi decyzja o sekwencji zastosowanego leczenia zależy od decyzji lekarza. Wśród innych możliwych do zastosowania terapii w dalszych liniach leczenia wytyczne NCCN 2020 wskazują: ipilimumab w monoterapii, wysokie dawki interleukiny 2, a także w niektórych przypadkach: ipilimumab w skojarzeniu z talimogieniem laherparepwek, leki cytotoksyczne, terapie specyficzne przy wystąpieniu konkretnych mutacji oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) u pacjentów w gorszym stanie sprawności.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z czerniakiem skóry z przerzutami leczonych uprzednio lekiem anty-PD-1 i skojarzeniem inhibitorów BRAF i MEK. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania w III linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry po nieskuteczności powyższych terapii: chemioterapii, immunoterapii (np.: ipilimumab, jeśli nie podano uprzednio, niwolumab lub pembrolizumab jeżeli zastosowano inne linie leczenia po niepowodzeniu immunoterapii; niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej), interleukiny 2 w wysokich dawkach, najlepszego leczenia wspomagającego/ leczenia paliatywnego.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego, postępowanie w analizowanej sytuacji *powinno być indywidualizowane w zależności od stanu chorych i objawów choroby oraz umiejscowienia przerzutów. Należy rozważyć - indywidualnie - zastosowanie metod miejscowego leczenia (np. radioterapia bolesnych zmian kostnych lub stereotaktyczne napromienianie oraz różne zabiegi ablacyjne i konwencjonalna chemioterapia), a także należy zapewnić chorym właściwe postępowanie objawowe (np. zabezpieczenie przeciwbólowe i inne działania paliatywne). Nie ma możliwości ustalenia ścisłego schematu postępowania u chorych po niepowodzeniu immunoterapii i leczenia anty-BRAF, który mógłby być uogólnionym wzorcem postępowania w przedstawionej sytuacji.*

Natomiast w opinii dr. Wiesława Bała technologiami stosowanymi obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu są: leczenie objawowe, chemioterapia, dabrafenib (wybrani chorzy).

Z uwagi na fakt, iż chemioterapia (m.in. dakarbazyna) jest obecnie refundowana w Polsce w leczeniu czerniaka skóry i zgodnie z zapisami Ustawy o świadczeniach nie może stanowić komparatora dla ipilimumabu oraz z uwagi na konieczność indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów po nieskuteczności leku anty-PD-1 i terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma jednej określonej technologii alternatywnej. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako komparator ipilimumabu przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Yervoy (ipilimumab). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3 podań leku Yervoy wyniesie ██████████ PLN. W zleceniu MZ podano wartość netto terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

Zlecenie MZ zakłada podanie 3 fiolek po 200 mg leku Yervoy co 2 tygodnie (tj. 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie). Dawkowanie ipilimumabu opisane w zleceniu MZ jest niezgodne z przedstawionym w ChPL Yervoy w leczeniu czerniaka skóry w monoterapii. ChPL Yervoy wskazuje podawanie leku w dawce 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie. Ponadto w ChPL wskazano, że zalecane jest podanie 4 dawek leku, a nie 3 jak przedstawiono w zleceniu.

Z uwagi na fakt, że lek Yervoy jest obecnie refundowany, w tabeli poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe (1 fiol 5 mg/ml, 40 ml) oraz koszt brutto 3 podań leku oszacowany według ceny z Obwieszczenia MZ na marzec 2020 r. Należy nadmienić, że koszt za 1 mg ipilimumabu jest taki sam bez względu na wielkość opakowania leku.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3 podań leku Yervoy oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest ██████████ niż koszt brutto oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. ██████████

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab)**

Źródła danych	Yervoy (ipilimumab)	
	Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	Zlecenie MZ
Cena brutto za fiolkę 200 mg [PLN]	60 744,35 <sup>B</sup>	██████████
Koszt brutto 3 podań leku (3 podania) [PLN]	182 233,05	██████████ (wartość netto) ██████████ <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Prof. Wiesław Bal ankietowany przez Agencję wskazał, że przewidywana liczba pacjentów rocznie może wynieść 100 osób.

**Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii dla 100 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	18 223 305

Przy uwzględnieniu przyjętych założeń dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, zgodnych z przedstawionymi w zleceniu MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 100 osób przez 3 miesiące wyniesie ok. ██████ mln zł. Przy uwzględnieniu ceny leku z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie ok. 18,2 mln zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, dawkowania, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Zimmer 2017</b>	Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. <i>European Journal of Cancer</i> 7 (2017) 47-55. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.009</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESMO 2019</b>	Michielin O, van Akkooi A, C, J, Ascierto P, A, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 1884–1901, 2019.
<b>NCCN 2020</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Cutaneous Melanoma, Version 1.2020 -December 19, 2019.
<b>PTOK 2019 (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019)</b>	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15.
Pozostałe publikacje	
<b>Assessment report Yervoy (EMA) 2011</b>	Assessment report, Yervoy, 19 May 201a, EMEA/H/C/002213, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yervoy-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yervoy-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [data dostępu 31.03.2020 r.]
<b>ChPL Yervoy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab), <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 31.03.2020 r.]
<b>Hodi 2011</b>	Hodi, F. S., et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 363(8): 711-723.
<b>Raport OT.422.12.2019</b>	Raport Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafen b) i Mekinist (trametyninib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).
<b>Szczeklik 2018</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
<b>Wolchok 2010</b>	Wolchok, J. D., et al. (2010). Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. <i>Lancet Oncol</i> 11(2): 155-164.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 30.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Melanoma [MeSH]	93 665
2	Melanoma [Title/Abstract]	111 213
3	Melanomas [Title/Abstract]	18 334
4	#1 OR #2 OR #3	131 574
5	Metastatic [Title/Abstract]	221 991
6	Metastasis [Title/Abstract]	230 881
7	Metastases [Title/Abstract]	159 903
8	"stage IV" [Title/Abstract]	21 376
9	advanced [Title/Abstract]	416 097
10	advance [Title/Abstract]	75 649
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	917 847
12	#4 AND #11	41 145
13	Ipilimumab [MeSH]	1 751
14	Ipilimumab [Title/Abstract]	2 927
15	Yervoy [Title/Abstract]	56
16	"Anti-CTLA-4 Mab" [Title/Abstract]	105
17	"MDX-010" [Title/Abstract]	24
18	"MDX-CTLA-4" [Title/Abstract]	3
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3 476
20	#12 AND #19	1 821
21	Nivolumab [MeSH]	2 125
22	Nivolumab [Title/Abstract]	4 178
23	Opdivo [Title/Abstract]	67
24	#21 OR #22 OR #23	4 628
25	Vemurafenib [MeSH]	1 265
26	Vemurafenib [Title/Abstract]	1 943
27	Zelboraf [Title/Abstract]	39
28	#25 OR #26 OR #27	2 271
29	#24 AND #28	98
30	#20 AND #29	62

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 30.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Melanoma/exp	207 006
2	Melanoma:ti,ab,kw	155 839
3	Melanomas:ti,ab,kw	25 212
4	#1 OR #2 OR #3	208 398
5	Metastatic:ti,ab,kw	348 466
6	Metastasis:ti,ab,kw	333 962
7	Metastases:ti,ab,kw	236 841
8	'stage IV':ti,ab,kw	38 965
9	advanced:ti,ab,kw	622 956
10	advance:ti,ab,kw	101 452
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1 344 931



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	#4 AND #11	67 103
13	Ipilimumab/exp	13 239
14	Ipilimumab:ti,ab,kw	6 761
15	Yervoy:ti,ab,kw	116
16	'Anti-CTLA-4 Mab':ti,ab,kw	178
17	'MDX-010':ti,ab,kw	34
18	'MDX-CTLA-4':ti,ab,kw	3
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	13 854
20	#12 AND #19	5 697
21	Nivolumab/exp	16 197
22	Nivolumab:ti,ab,kw	10 175
23	Opdivo:ti,ab,kw	115
24	#21 OR #22 OR #23	16 898
25	Vemurafenib/exp	7 447
26	Vemurafenib:ti,ab,kw	3 862
27	Zelboraf:ti,ab,kw	90
28	#25 OR #26 OR #27	7 757
29	#24 AND #28	799
30	#20 AND #29	429

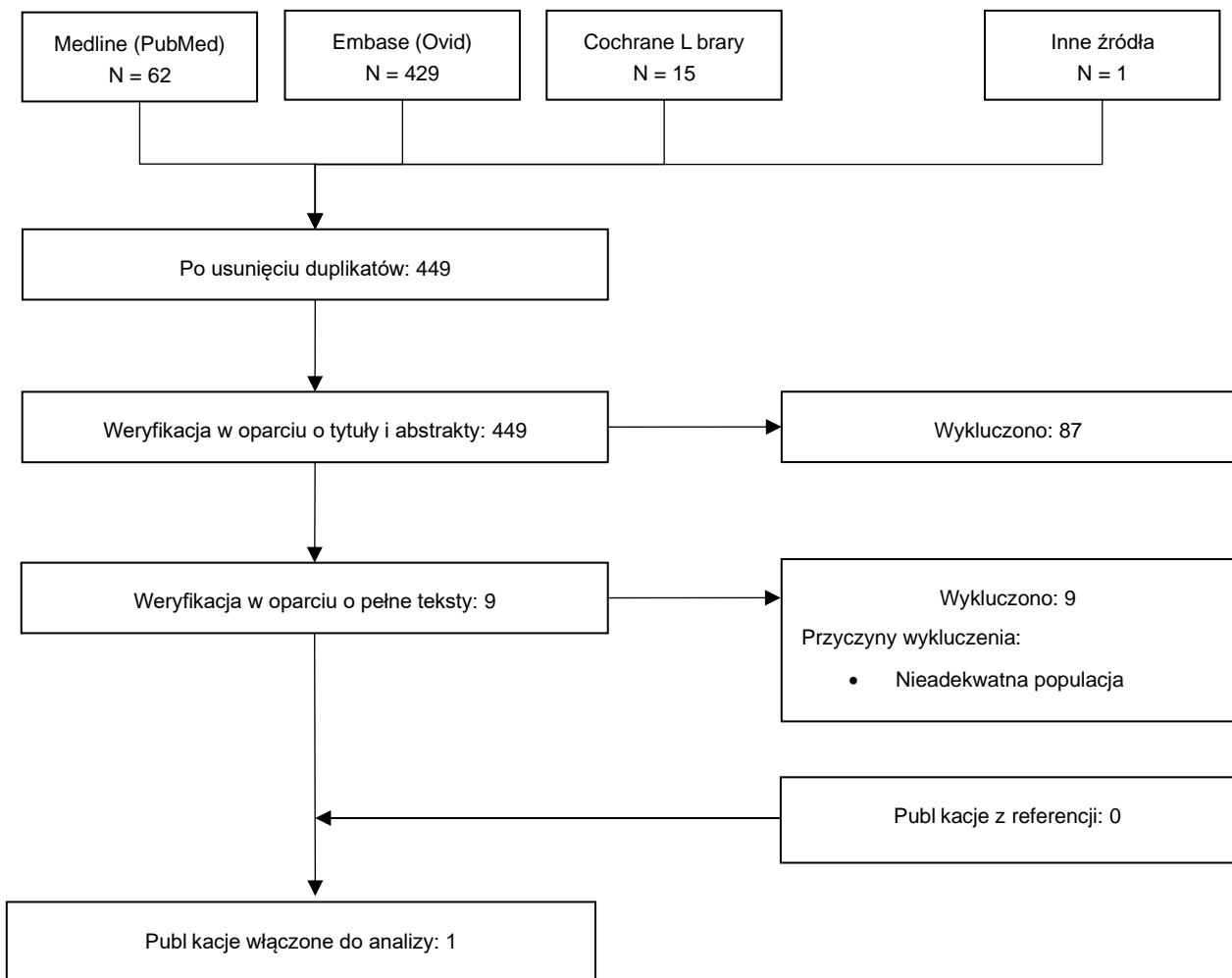
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 30.03.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 728
2	Melanoma:ti,ab,kw	5 055
3	Melanomas:ti,ab,kw	327
4	#1 OR #2 OR #3	5 072
5	Metastatic:ti,ab,kw	24 810
6	Metastasis:ti,ab,kw	18 468
7	Metastases:ti,ab,kw	9 751
8	(stage IV):ti,ab,kw	12 084
9	advanced:ti,ab,kw	51 463
10	advance:ti,ab,kw	4 969
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	89 275
12	#4 AND #11	3 014
13	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	140
14	Ipilimumab:ti,ab,kw	1 035
15	Yervoy:ti,ab,kw	56
16	(Anti-CTLA-4 Mab):ti,ab,kw	21
17	(MDX-010):ti,ab,kw	23
18	(MDX-CTLA-4):ti,ab,kw	1
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 057
20	#12 AND #19	554
21	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	372
22	Nivolumab:ti,ab,kw	1 498
23	Opdivo:ti,ab,kw	85
24	#21 OR #22 OR #23	1 499
25	MeSH descriptor: [Vemurafenib] explode all trees	39
26	Vemurafenib:ti,ab,kw	191
27	Zelboraf:ti,ab,kw	13
28	#25 OR #26 OR #27	192

---

<b>Nr</b>	<b>Kwerenda</b>	<b>Liczba rekordów</b>
29	#24 AND #28	18
30	#20 AND #29	15

## 9.2. Diagram selekcji badań



### 9.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 13. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
<b>Ocena na podstawie zmian mierzalnych</b>	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
<b>Ocena na podstawie zmian niemierzalnych</b>	
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
<b>Nie całkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 14. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST 1.1.

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	CR	CR	Nie
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	SD	n-PD	Nie
<b>Progresja choroby (PD)</b>	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)