

INAR

A CERTARA COMPANY

Niwolumab w skojarzeniu
z ipilimumabem w leczeniu
dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon
śluzowych
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana
Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, luty 2020



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
Indeks skrótów	5
Cel i metodyka	6
1. Populacja	7
1.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego.....	7
1.1.1. <i>Wnioskowane wskazanie</i>	7
1.1.2. <i>Definicje</i>	7
1.1.3. <i>Etiologia</i>	8
1.1.4. <i>Patogeneza</i>	9
1.1.5. <i>Rozpoznanie</i>	9
1.1.6. <i>Rokowanie</i>	13
1.1.7. <i>Przegląd wskaźników epidemiologicznych</i>	15
1.1.7.1. Zapadalność i rozpowszechnienie.....	15
1.1.7.2. Chorobowość.....	17
1.1.7.3. Liczebność populacji docelowej.....	17
1.1.7.4. Śmiertelność	20
1.1.8. <i>Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą</i>	20
1.1.9. <i>Leczenie</i>	22
1.1.9.1. <i>Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka</i>	25
1.1.10. <i>Wytyczne postępowania terapeutycznego</i>	29
2. Interwencja oceniana	34
2.1. Wskazanie	34
2.2. Immunoonkologia	34
2.3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	37
2.3.1. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	38
2.3.2. <i>Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIVO+IPI</i>	38
2.3.3. <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>	40
2.3.4. <i>Przeciwwskazania</i>	41
2.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji (NIVO+IPI)	41
2.5. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	44
3. Interwencje opcjonalne	45
3.1. Wybór interwencji opcjonalnych	45
3.2. Uzasadnienie wyboru komparatora	45
3.3. Niwolumab	50
3.3.1. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	50
3.4. Pembrolizumab	50
3.4.1. <i>Produkt leczniczy, informacje o rejestracji</i>	51
3.4.2. <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i>	51
3.4.3. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	52

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

3.4.4. Przeciwwskazania.....	52
4. Wyniki zdrowotne	53
5. Typ badania	55
6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	56
7. Załącznik	58
7.1. Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń	58
7.2. Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	58
8. Piśmiennictwo	59
9. Spis tabel	64
10. Spis Wykresów i rysunków	65

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol-Myers Squibb	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Luty 2020	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę **Bristol-Myers Squibb**
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Eksperti kliniczni

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BRAF -	brak mutacji w genie BRAF
BRAF +	obecność mutacji w genie BRAF
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVD	Schemat chemioterapii (dakarbazyną + cisplatyna + winblastyna)
DBF	dabrafenib
DTIC	dakarbazyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICC	Schemat chemioterapii (dakarbazyną lub paklitaksel + karboplatyna)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IPI	ipilimumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIVO	niwolumab
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	Wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu Opdivo® (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z lekiem Yervoy® (ipilimumab) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV [2].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [71], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*), jak i rodzaj włączonych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Terapia skojarzona Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab) **jest pierwszą i jedyną kombinacją dwóch cząsteczek immunokompetentnych**, która została zarejestrowana w Europie w 2016 roku, która w randomizowanym badaniu fazy 3 wykazała większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem niwolumabu w monoterapii pod względem całkowitego przeżycia, czasu przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka odpowiedzi na leczenie. Skojarzenie dwóch leków wpływających na dwa odrębne szlaki immunologicznych punktów kontrolnych jest **aktualnie opcją terapeutyczną o najwyższych wskaźnikach skuteczności w zaawansowanym czerniaku**.

Wnioskowana populacja stanowi grupę chorych, u których mamy do czynienia z silną niezaspokojoną potrzebą medyczną (ang. *unmet need*), ze względu na brak dostępności najskuteczniejszych metod postępowania terapeutycznego.

Aktualne postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych obejmuje:

- niwolumab i pembrolizumab – u chorych z czerniakiem stopnia III (nieoperacyjnym) lub IV (program lekowy B.59);
- ipilimumab – u chorych z czerniakiem stopnia III (nieoperacyjnym) lub IV, w II linii (program lekowy B.59);
- dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem – u chorych z nieresekcyjnym (stopień IIIC) lub przerzutowym (stopień IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600 (program lekowy B.72);
- wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem – u chorych z nieresekcyjnym (stopień III) lub przerzutowym (stopień IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600 (program lekowy B.48).

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, w której obserwowane w ostatnich latach postępy w leczeniu są nadal niezadowalające. Wskaźniki pięcioletniego przeżycia pacjentów w zaawansowanych postaciach czerniaka w Europie wynoszą 41%-71% dla stopnia III, natomiast dla stopnia IV 9%-28% [101]. **Konieczne jest zatem zapewnienie chorym z zaawansowanym czerniakiem kompleksowego leczenia, które obejmuje innowacyjne terapie o udowodnionej skuteczności, uwzględnione w aktualnych wytycznych klinicznych.**

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

1. POPULACJA

1.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

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

1.1.1. Wnioskowane wskazanie

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

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją określoną we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) [2, 84].

1.1.2. Definicje

Czerniak (łac. *melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych lub oka [3].

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale mogą występować także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [4].

Pierwotne czerniaki zlokalizowane na błonie śluzowej są bardzo rzadką chorobą o biologicznie agresywnym przebiegu. Czerniaki błony śluzowej najczęściej występują na: błonie śluzowej głowy i szyi (ponad 50%), kobiecych narządach płciowych (głównie srom; około 20%;) okolicach odbytu (około 20%) [5].

Mając na uwadze fakt, iż populację docelową, w której niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem miałyby być finansowany, stanowią pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, dane dotyczące częstości występowania niniejszego nowotworu w poszczególnych lokalizacjach (bez względu na stopień zaawansowania choroby) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według danych literaturowych [5, 6]

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek	
	Michalska-Jakubus 2006 [6] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) ¹	Trepka 2009 [5] (zagraniczne dane literaturowe) ²
Skóra	91%	
• kończyny dolne	32,6%	
• tułów	31,6%	
• kończyny górne	14,9	
• głowa i szyja	11,1	
• inne	9,8%	
Pozaskórne – błona śluzowa	2,2%	mniej niż 3% wszystkich czerniaków, w tym:

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

Umiejscowienie czerniaka	Odsetek	
	Michalska-Jakubus 2006 [6] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów) ¹	Trepka 2009 [5] (zagraniczne dane literaturowe) ²
• okolica anogenitalna	67,6%	kobiece narządy płciowe (głównie srom; około 20%); okolice odbytu (około 20%)
• nosogardło, krtań i zatoki	29,1%	błona śluzowa głowy i szyi (ponad 50%)
• żołądek	3,3%	„najrzadsze są pierwotne czerniaki wywodzące się z dróg moczowych i żołądka/jelit”
Pozaskórne – inne	6,8%	
• spojówki oka i gałka oczna	96,7%	w publikacji nie podano wartości
• centralny układ nerwowy	3,3%	

¹ na podstawie publikacji Michalska-Jakubus 2006 [6]; dane pochodzą z lat 1987-2003;

² na podstawie artykułu opisującego zasady leczenia chirurgicznego w czerniaku; dane epidemiologiczne są zagranicznymi danymi literaturowymi [5].

W oparciu o dane umieszczone w powyższej tabeli można wnioskować, iż wśród wszystkich czerniaków zdecydowanie najczęstszym jest czerniak skóry (91% chorych), natomiast czerniaki umiejscowione pozaskórnie stanowiły 9% przypadków, z czego 2,2% dotyczyło czerniaka błon śluzowych (w tym 67,6% w okolicach anogenitalnych, 29,1% w nosogardle, krtani i zatokach, 3,3% w żołądku) [6]. Zagraniczne dane literaturowe przedstawiają podobne oszacowania [5].

1.1.3. Etiologia

Czynniki prowadzące do mutagenezy melanocytów, nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która poza uszkodzeniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę [13], [14].

Do najistotniejszych czynników ryzyka zachorowania na czerniaka skóry należą:

- okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solarium),
- mała zawartość melaniny w skórze związana z jasnym fototypem skóry (jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegł),
- skłonność do oparzeń słonecznych
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości,
- skóra pergaminowa (xeroderma pigmentosa),
- wcześniejsze zachorowania na czerniaka skóry lub inne nowotwory skóry,
- liczne znamiona melanocytowe,
- immunosupresja (u osób po przeszczepach narządów),
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne,
- obciążenia genetyczne – przypadki czerniaka w rodzinie i rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (FAM-M, ang. *familial atypical mole and melanoma syndrome*) [3],[4],[15].

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropopochodnymi lub innymi

węglowodorami oraz urazy i promieniowanie gamma [3]. Około 60% czerniaków skóry powstaje w skórze niezmiętej, jednakże *melanoma malignum* może rozwijać się także na podłożu już istniejących zmian, przede wszystkim znamion melanocytowych, powstających na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym i ujawniających się w różnym okresie życia (znamiona atypowe, melanocytowe wrodzone, łączące, błękitne) i plam barwnikowych (rzadko) [4].

Profilaktykę czerniaka stanowi zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie UV osób o wysokim ze względu na fenotyp ryzyku zachorowania. Ponadto na zmniejszenie liczby zgonów wpływa wcześniejsze rozpoznanie i leczenie czerniaka we wczesnej fazie zaawansowania dzięki akcjom edukacyjnym oraz badaniom przesiewowym osób z dużym ryzykiem zachorowalności np. z zespołem znamion atypowych czy rodzinnym czerniakiem skóry [3], [4].

1.1.4. Patogeneza

Patogeneza czerniaka związana jest z mutacjami DNA melanocytów, prowadzącymi do aktywacji onkogenów lub obniżenia ekspresji genów supresorowych, co skutkuje nasileniem proliferacji komórek i transformacji nowotworowej. Do mutacji DNA, zidentyfikowanych do tej pory w czerniakach należą zmiany molekularne w genach BRAF, C-KIT, GNAQ, GNA11, NRAS, PTEN i P53 [7].

Z klinicznego punktu widzenia, kluczowa dla przebiegu czerniaków jest mutacja genu BRAF, kodującego kinazę serynowo-treoninową B-Raf. Białko B-Raf jest cząsteczką odpowiedzialną za transdukcję sygnału w szlaku kinaz MAP, który reguluje procesy podziału i różnicowania się komórek. Poza czerniakiem, rola mutacji genu BRAF została poznana także w innych nowotworach: ziarnicy złośliwej, niedrobnokomórkowym raku płuc i raku brodawkowemu tarczycy. W każdym z tych stanów patologicznych występuje z inną częstością [7].

Publikacje podają spójne informacje na temat częstości występowania mutacji BRAF w czerniakach. Ługowska *et al.* na podstawie badania przeprowadzonego w populacji polskiej, określają częstość jej występowania w czerniakach nieresekcyjnych na 45% [9].

Mutacje BRAF są rzadko spotykane w czerniakach błon śluzowych – w tym typie *melanoma malignum* przeważają mutacje kinazy tyrozynowej Kit (gen KIT) [10], [11]. NRAS, inny gen kodujący kinazy szlaku MAP, występuje w postaci zmutowanej w 15% czerniaków skóry i jest związany z większą grubością zmian, o wyższym indeksie mitotycznym [12]. Mutacje NRAS i BRAF wzajemnie się wykluczają.

W sytuacji choroby uogólnionej zaleca się zbadanie obecności mutacji genu BRAF, a w przypadku czerniaków błon śluzowych i kończyn także mutacji KIT. Konieczność detekcji NRAS powinno się rozważyć u chorych z mutacjami BRAF typu dzikiego. Proponowaną metodą detekcji genu BRAF jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [8].

1.1.5. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy stóp oraz skórę pomiędzy palcami. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka pod paznokciowego, błony śluzowej (np. odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka. Pełne przedmiotowe badanie skóry pozwala w większości przypadków na trafne wybranie podejrzanych zmian do weryfikacji histopatologicznej [4]. Ponadto w wywiadzie lekarskim należy także zebrać informacje dotyczące czynników zwiększających ryzyko zachorowania (przypadki nowotworów w rodzinie, wcześniejsze poparzenia słoneczne). Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych) [3].

Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Obecnie do oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) zatwierdzonej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) i *International Union Against Cancer* (IUAC).

Klasyfikacja TNM opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranym z biopsji, a ocenie podlegają guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [4, 15, 15].

Rysunek 1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg. TNM AJCC/IUAC (8. Edycja UICC - 2018) [15, 17] – guz pierwotny nowotworu

T (tumor) – guz pierwotny nowotworu	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	czerniak in-situ (Clark I°) (atypowa hyperplasia melanocytarna, dysplazja znacznego stopnia, czerniak bez cech naciekania)
T1	guz o grubości 1,0 mm lub mniejszej
T1a	guz o grubości do 0,8 mm bez owrzodzenia
T1b	guz o grubości do 0,8 mm z owrzodzeniem lub guz o grubości > 0,8 mm i ≤ 1,0 mm z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	guz o grubości > 1,0 mm do 2,0 mm
T2a	guz o grubości > 1,0 mm do 2,0 mm, bez owrzodzenia
T2b	guz o grubości > 1,0 mm do 2,0 mm, z owrzodzeniem
T3	guz o grubości > 2,0 mm do 4,0 mm
T3a	guz o grubości > 2,0 mm do 4,0 mm, bez owrzodzenia
T3b	guz o grubości > 2,0 mm do 4,0 mm, z owrzodzeniem
T4	guz o grubości > 4 mm
T4a	guz o grubości > 4,0 mm, bez owrzodzenia
T4b	guz o grubości > 4,0 mm, z owrzodzeniem

Rysunek 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC (8. Edycja UICC (2018)) [15, 17] – stan regionalnych węzłów chłonnych

N (lymph nodes) – stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	brak możliwości oceny węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym lub przerzuty (in-transit lub satelitarne) bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1a	mikroprzerzuty do 1 węzła chłonnego
N1b	makroprzerzuty do 1 węzła chłonnego
N1c	przerzuty (satelitarne lub in-transit) bez przerzutów do węzłów chłonnych
N2	przerzuty w 2 – 3 regionalnych węzłach chłonnych lub przerzuty (in-transit lub satelitarne) z obecnością przerzutów w 1 regionalnym węźle chłonnym
N2a	mikroprzerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych
N2b	makroprzerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych
N2c	przerzuty (satelitarne lub in-transit) z obecnością przerzutów w 1 węźle chłonnym
N3	przerzuty do 4 i więcej regionalnych węzłów chłonnych lub konglomerat węzłów chłonnych lub (przerzuty satelitarne lub przerzuty in-transit) z obecnością przerzutów w 2 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
N3a	mikroprzerzuty do węzłów chłonnych (4 lub więcej)
N3b	makroprzerzuty do węzłów chłonnych (4 lub więcej)
N3c	przerzuty (satelitarne lub in-transit) z obecnością przerzutów w 2 lub więcej węzłach chłonnych

Rysunek 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC (8. Edycja UICC (2018)) [15, 17] – przerzuty odległe

M (metastases) - przerzuty odległe	
M0	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe
M1a	przerzuty do skóry, tkanki podskórnej lub węzłów chłonnych poza regionalnym dla guza pierwotnego obszarem splotu chłonki
M1b	przerzuty do płuc
M1c	przerzuty do innych narządów z wyłączeniem przerzutów do OUN
M1d	przerzuty do OUN (ośrodkowy układ nerwowy)

dodatkowe oznaczenie dla cechy M:

(0) - poziom LDH niepodwyższony

(1) - poziom LDH podwyższony

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowe dane dotyczące stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM AJCC/IUAC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC (8. Edycja UICC - 2018) – kategorie stopni zaawansowania [15, 15, 17]

Stopnie kliniczne *				Stopnie patologiczne **			
stopień	cecha T	cecha N	cecha M	stopień	cecha T	cecha N	cecha M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
					T1b	N0	M0
IB	T1 b T2 a	N0	M0		T2a	N0	M0
						N0	M0
IIA	T2 b T3 a	N0	M0		T2B	N0	M0
					T3a	N0	M0
IIB	T3 b T4 a	N0	M0		T3b	N0	M0
					T4a	N0	M0
IIC	T4 b	N0	M0		T4b	N0	M0
III	dowolne T każdy T	N1 N2 N3	M0	IIIA	T1a/b,T2a N1a,N2a M0		
					T0 N1b,N1c M0		
				IIIB	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,T3a N2c,N3a/b/c M0		
					T3b,T4a Każde N ≥N1 M0		
T4b N1a/b/c,N2a/b/c M0							
IIID	T4b N3a/b/c M0						
IV		każdy N	M1	IV	każdy T	każdy N	M1

*kliniczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje ocenę mikroskopową zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz kliniczną/radiologiczną obecności przerzutów. Zwyczajowo ocenę tę przeprowadza się po doszczętnym usunięciu pierwotnego czerniaka połączonym z kliniczną oceną obecności regionalnych i odległych przerzutów;

**patologiczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje mikroskopową ocenę zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych usuniętych podczas częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Wyjątkiem są chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania 0 lub IA w ocenie patologicznej – nie wymagają oni mikroskopowej oceny węzłów chłonnych

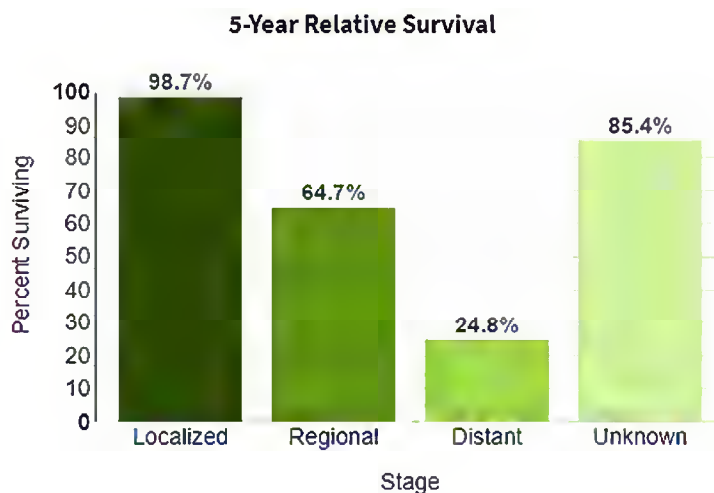
Stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami (uogólniony) [3].

W chwili rozpoznania u około 90% pacjentów czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 10% i <5% chorych [15]. Wśród 25% pacjentów rozpoznawanych w stopniu III, 15% z nich znajduje się w stadium nieresekcyjnym, natomiast rozpoznania w stadium IV z reguły są nieoperacyjne [9].

1.1.6. Rokowanie

Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego. Rokowanie pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka. Według danych *National Cancer Institute (NCI)* z lat 2009-2015, zlokalizowany czerniak skóry charakteryzuje się okresem 5-letniego przeżycia na poziomie 98,7%, natomiast z przerzutami regionalnymi 64,7%. Przeżywalność chorych z przerzutami odległymi maleje do 24,8% [19].

Rysunek 3. 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem, ze względu na zaawansowanie, na podstawie bazy SEER 18: 2009 – 2015 [19]



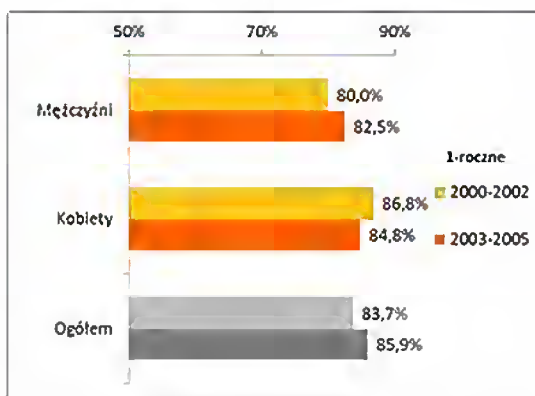
Najdłuższe okresy przeżycia obserwuje się w przypadku przerzutów do skóry, tkanki podskórnej i węzłów chłonnych poza regionalnymi splotkami, gorzej rokują przerzuty do płuc i narządów trzewnych. Mediana przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wynosi 37 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite 46% [3].

Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie 12 miesięcy [4]. Analizy statystyczne potwierdzają, że w początkowych stadiach zaawansowania rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, zależność ta jednak nie jest obserwowana w przypadku stadium IV. Znaczenie ma także wiek w momencie rozpoznania, osoby w starszym wieku z reguły gorzej rokują. Ustalenie czynników rokowniczych jest ważne w szczególności przy włączaniu chorych do badań klinicznych – czynniki rokownicze powinny być uwzględnione w kryteriach stratyfikacyjnych i końcowych opracowaniach wyników badań [3].

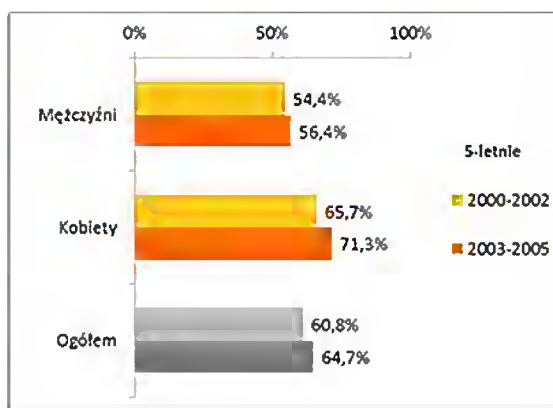
5-letnie przeżycie całkowite wśród pacjentów w III stadium zaawansowania choroby zawiera się w zakresie od 20-70%, natomiast w przypadku nowotworu uogólnionego wynosi od 5-10% [15].

W Polsce 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 [20]. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z czerniakiem skóry w ciągu pierwszej dekady XXI wzrosły: u mężczyzn o 2 punkty procentowe (z 54,4% na 56,4%), natomiast u kobiet poprawa wskaźnika wynosiła 5,6 punktu procentowego (z 65,7% na 71,3%) Rysunek 5 [20].

Rysunek 4. Wskaźniki 1-roczyńch przeżyć względyń u chorych na czerniaka skóry w Polsce [20]

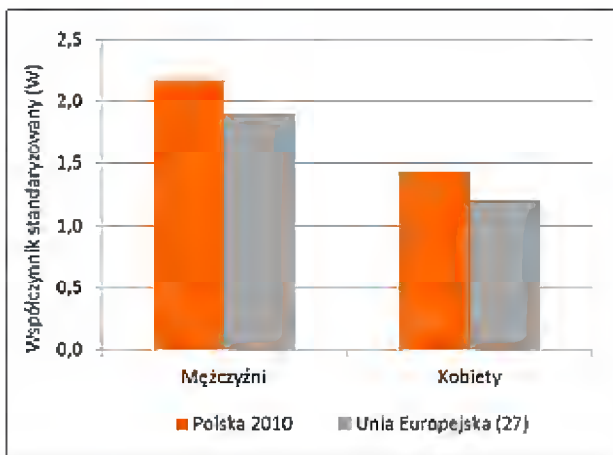


Rysunek 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względyń u chorych na czerniaka skóry w Polsce [20]



Umieralność z powodu czerniaka skóry w Polsce jest nieco wyższa niż przeciętna dla Unii Europejskiej (o około 20%) [20].

Rysunek 6. Porównanie umieralności na czerniaka skóry w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [20]



1.1.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

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

1.1.7.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Czerniak skóry

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym o zróżnicowanej zapadalności ze względu na rasę i położenie geograficzne. Największe ryzyko zachorowania występuje u osób rasy białej o jasnym fototypie skóry. Od wielu lat obserwuje się trend wzrastającej liczby zachorowań na całym świecie, jednakże odsetek zgonów zwiększa się w mniejszym stopniu, co może mieć związek z wyższą wykrywalnością czerniaka skóry we wcześniejszym stadium oraz zwiększoną świadomością pacjentów i personelu medycznego [3].

Wg KRN, w 2016 roku w Polsce odnotowano 3666 nowych przypadków czerniaka złośliwego skóry, z czego 1695 wśród mężczyzn i 1971 wśród kobiet. Najczęściej chorują osoby w wieku 55-64 lat (kobiety i mężczyźni), jednakże w grupie osób młodych czerniak jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (szczególnie u młodych mężczyzn). Liczba nowych zachorowań w 2016 roku wynosiła 9,12/100 000 dla mężczyzn i odpowiednio 9,94/100 000 dla kobiet, natomiast standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 7,93/100 000 dla płci męskiej i 7,59/100 000 dla płci żeńskiej [21].

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

Według prognoz opublikowanych przez KRN będziemy obserwować wzrost zachorowalności na czerniaka skóry u obu płci jednakże zachorowalność wśród młodych kobiet (25-44 lat) będzie wyższa aniżeli wśród młodych mężczyzn. Prognozy KRN-u domniemają, że zachorowalność w całej populacji może nawet ulec podwojeniu do roku 2025, przy czym największego wzrostu tego wskaźnika można oczekiwać u osób po 65 roku życia. Natomiast w odniesieniu do prognozowanej liczby zgonów do końca 2025 roku należy spodziewać się wzrostu u około 50%, zaznaczając że większość z nich będzie miała miejsce wśród mężczyzn po 65 roku życia [22].

Na tle krajów UE, Polska charakteryzuje się około dwukrotnie niższą zapadalnością na czerniaki skóry, z umiarkowaną na wyższym poziomie niż średnia europejska, co może mieć związek z mniejszą wykrywalnością choroby we wczesnym stadium i dostępem do terapii w Polsce w porównaniu do innych krajów Europy [20].

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

Tabela 3. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry

Odsetek pacjentów z danym stadium zaawansowania w momencie diagnozy						
Stadium zaawansowania	Hawro 2010 [23]	Kuciel-Lisecka 2011 [24]	Ługowska 2012 [9]	Rutkowski 2019 [15]		
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Nie podano informacji o źródle danych	
liczba chorych	nie podano informacji	348 pacjentów	251 pacjentów	nie podano informacji	nie podano informacji	
I	31%	54%	16,7%	30%	80%	

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

Odsetek pacjentów z danym stadiem zaawansowania w momencie diagnozy						
Stadium zaawansowania	Hawro 2010 [23]	Kuciel-Lisecka 2011 [24]	Ługowska 2012 [9]	Rutkowski 2019 [15]		
	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2000-2004	Dolnośląskie Centrum Onkologii; Dolny Śląsk 2008-2009	Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie 1996-2007	Badanie ankietowe w czterech ośrodkach klinicznych 2010-2012	Nie podano informacji o źródle danych	
II			20,7%	40%		
III	11%	22%	20,7%	25% (nieoperacyjny: 15% wszystkich chorych)	15%	
IV	21%	14%	34,7%	5% (nieoperacyjny: 5% wszystkich chorych)	5%	
Brak możliwości klasyfikacji	37%	10%	7,2%	nie podano informacji	nie podano informacji	

Czerniak błony śluzowej

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

Tabela 4. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej

Lokalizacja czerniaka pozaskórnego: błona śluzowa ¹	Odsetek pacjentów ²	Szczegółowa lokalizacja ³	Brak przerzutów ⁴	Przerzuty do węzłów chłonnych ⁴	Przerzuty odległe ⁴
Okolica anogenitalna	67,6%	Srom i pochwa	Brak danych	25% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Męskie narządy płciowe	Brak danych	50% (węzły chłonne pachwinowe)	Brak danych
		Odbyt odbytnica	Brak danych	50% (nie podano informacji o lokalizacji przerzutów)	
Nosogardło, krtani i zatoki	29,1%	Błona śluzowa jamy ustnej	30%	50% (okoliczne węzły chłonne)	20%
Żołądek	3,28%	-	Brak danych	Brak danych	Brak danych

¹ lokalizacje przedstawione w publikacji Rogers 1998 [25];

² odsetki na podstawie publikacji Rogers 1998 [25] (dane literaturowe zagraniczne);

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

⁴ na podstawie publikacji Michalska-Jakubas 2006 [6] (dane polskie na podstawie Warszawskiego Rejestru Nowotworów).

Szacuje się, że większość zachorowań dotyczy okolic anogenitalnych (67,7%), lokalizacja w nosogardle, krtani i zatokach stanowi łącznie 29,1% przypadków, natomiast lokalizacja w żołądku stanowi 3,28% przypadków [6], przy czym brak jest szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania nowo zdiagnozowanych chorych

w Polsce. W powyższej tabeli przedstawiono odnalezione dane zagraniczne dotyczące odsetka pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej. U połowy pacjentów występują przerzuty do węzłów chłonnych; szczegółowe dane podano jedynie dla czerniaka błony śluzowej jamy ustnej: u 50% obecne są przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, u 20% obecne są przerzuty odległe [25].

1.1.7.2. Chorobowość

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku żyło w Polsce 15 571 osób z czerniakiem skóry rozpoznany w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyło 9834 osób (chorobowość 5-letnia) [21]. W Polsce czerniak diagnozowany jest stosunkowo rzadko na tle innych nowotworów, jednak jest to nowotwór o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. Obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowalności i umieralności na czerniaka w naszym kraju.

W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano wzrost liczby nowych przypadków czerniaka o 74% [101]. Dane dotyczące chorobowości czerniaka skóry przedstawiono w tabeli poniżej. Obejmują one wszystkich chorych z czerniakiem a nie chorych z zaawansowaną nieresekcyjną lub przerzutową postacią tej choroby.

Tabela 5. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21]

Populacja	Chorobowość	
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	4197	6408
Kobiety	5 637	9163
Ogółem	9834	15 571

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w latach 2017-2018 w programach lekowych dedykowanych leczeniu zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.48, B.59, B.72 w latach 2017-2018 [107]

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach	
	2017	2018
B.48	323	389
B.59	767	981
B.72	206*	210*

* wg danych portalu statystyki NFZ liczba pacjentów leczona wemurafenibem

1.1.7.3. Liczebność populacji docelowej

Według przeprowadzonych oszacowań [108], do stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych („leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych” [2,84]) kwalifikować się będzie w skali roku:

- 2 300 – 2 494 chorych na czerniaka skóry;
- 67 – 73 chorych na czerniaka błony śluzowej;
- 208 – 225 chorych na czerniaka pozaskórnego w lokalizacji innej niż błona śluzowa.

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

Wskazania do stosowania zawarte w Charakterystykach produktów leczniczych Opdivo® i Yervoy® nie wyróżniają lokalizacji, natomiast wnioskowany program lekowy (Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) [109]) dotyczy czerniaka skóry lub błony śluzowej. Dodatkowo, wnioskowany program lekowy zawiera m.in. następujące kryteria:

- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
- stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry . Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.

Pozostałe kryteria włączenia dotyczą warunków związanych z brakiem objawów klinicznych (przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego), uzyskaniem określonych wartości parametrów biochemicznych, brakiem przeciwwskazań do leczenia czy wykluczeniem ciąży lub karmienia piersią. [109]

W niniejszych oszacowaniach odsetek pacjentów, u których stan sprawności według kryteriów ECOG odpowiada stopniom 0-1 przyjęto [REDACTED]

W niniejszych oszacowaniach przyjęto konserwatywnie (tj. potencjalnie zawyżając liczebność populacji docelowej), że u 100% pacjentów nie zostanie wcześniej wdrożone leczenie systemowe oraz że u 100% pacjentów zmiany nowotworowe umożliwią ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

Tabela 7 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. Wyniki dodatkowo przedstawiono w podziale na obecność i brak mutacji w genie BRAF, w związku z faktem, że praktyka kliniczna w leczeniu chorych z czerniakiem jest różna w zależności od występowania tej mutacji. [REDACTED]

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym

A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.	J.	K.	L.
Liczebność populacji docelowej według charakterystyki produktu leczniczego		Status mutacji w genie BRAF V600E lub V600K	stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1	Brak wcześniejszego leczenia systemowego, możliwa ocena odpowiedzi na leczenie	Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(-)		Liczebność populacji docelowej według kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: populacja BRAF(+)				
Rok	Czerniak błony śluzowej				Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	łącznie	Czerniak skóry	Czerniak błony śluzowej	łącznie	

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do pełnych jednostki, natomiast obliczenia zostały przeprowadzone na wartościach niezaokrąglonych.

A: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w BIA [108] w rozdziale 3.2.1.2, str. 20; zobacz Tabela 7, str. 21, Tabela 9, str. 22;

B: na podstawie polskich danych epidemiologicznych; oszacowanie przeprowadzono w BIA [108] w rozdziale 3.2.1.3, str. 22; zobacz Tabela 11, str. 23;

H: liczebność populacji BRAF(-) zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; obliczone jako suma F + G;

K: liczebność populacji BRAF(+) zgodnej z wnioskowanym programem lekowym; obliczone jako suma I + J; najczęściej występującymi mutacjami są BRAF V600E (ponad 90% przypadków mutacji BRAF) oraz BRAF V600K (5-6% przypadków mutacji BRAF) [111] (łącznie mutacje V600E i V600K stanowią około 95% przypadków [112,113]).

L: obliczone jako H + K

1.1.7.4. Śmiertelność

W oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016 roku liczba zgonów z powodu czerniaka skóry wynosiła 1386 osób, z czego u 742 mężczyzn i 644 kobiet [20]. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 3,42/100 000 u mężczyzn i 2,02/100 000 u kobiet.

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

Tabela 8. Przeżycie 5-letnie [15]

Stadium zaawansowania choroby	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Wczesne stadia czerniaka	70-95%
Stadium regionalnego zaawansowania (III)	20-70%
Choroba przerzutowa (IV)	5-10%, mediana przeżycia wynosi 6-10 miesięcy

Pacjenci z czerniakami śluzówki, charakteryzują się słabą przeżywalnością, 5 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 20% pacjentów. Wysoka śmiertelność wśród tej grupy pacjentów związana jest rozpoznaniem w późnym stopniu zaawansowania (z uwagi na lokalizację), ponadto czerniaki błon śluzowych wykazują częstą tendencję do tworzenia wznów miejscowych i przerzutów odległych [5].

1.1.8. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

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

W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo należy uwzględnić koszty bezpośrednie tj. koszty diagnostyki, koszty leków czy hospitalizacji, jak również **koszty pośrednie** ponoszone z tytułu niezdolności pacjentów do pracy oraz lata życia pacjenta w wieku produkcyjnym utracone w wyniku przedwczesnych zgonów. **Z powodu czerniaka w 2018 roku odnotowano 94 754 dni nieobecności w pracy [106]. Roczny koszt pośredni absencji chorobowej z powodu czerniaka szacuje się na ok. 28 milionów złotych.** Powyższą estymację oparto o: wartość jednego dnia pracy na poziomie 295,93 zł (która wynika ze średniego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w Polsce w 2018 r. (4585,03 zł) [103] z uwzględnieniem kosztów pracodawcy (wzrost do 5524,05 zł) [104]) oraz liczby dni roboczych i standardowego urlopu w roku (250 i 26 dni) [105].

Analizowana dla lat 2012-2018 liczba dni absencji chorobowej z powodu czerniaka wykazała, że liczba ta rośnie średnio o ok. 3500 (rok do roku), co przekłada się na **wzrost kosztów pośrednich związanych z absencją chorobową z powodu czerniaka ok. 1 milion złotych rocznie.**

Koszty pośrednie związane z przedwczesną śmiertelnością i utratą lat potencjalnej aktywności zawodowej przedstawiono na Rysunek 7.

Rysunek 7. Koszt pośredni związany z przedwczesną śmiertelnością i utratą lat potencjalnej aktywności zawodowej dla jednego zgonu w zależności od płci (K = kobiety, M = mężczyźni) i przedziału wieku [101]



Należy mieć na uwadze, że **spośród wszystkich zgonów z powodu czerniaka niemal połowa dotyczy osób wciąż w wieku produkcyjnym (ok. 460 osób rocznie w okresie 2008-2010) [20]**, dla których koszt pośredni związany z przedwczesną śmiertelnością i utratą lat potencjalnej aktywności zawodowej jest największy.

Całkowity oszacowany roczny koszt pośredni czerniaka (absencji chorobowej i przedwczesnej śmiertelności) wynosi ok.:

- **380 milionów złotych (bez dyskontowania)**
- **250 milionów złotych (z dyskontowaniem)**

lub inaczej:

- **odpowiednio 103 tys. zł lub 68 tys. zł na jedno zachorowanie.**

Choroba nowotworowa, oprócz wymiaru *stricte* medycznego oraz psychologicznego stanowi duże przedsięwzięcie organizacyjne, angażujące siły i środki finansowe chorego oraz jego rodziny. Zmiana dotychczasowego trybu życia często wymaga dodatkowych nakładów finansowych, np. koszty dojazdów na leczenie, opieki nad dziećmi, leków czy właściwego odżywiania, które niejednokrotnie mogą przewyższać możliwości pacjentów oraz ich rodzin, do tego stopnia, że część osób rezygnuje z zalecanej terapii onkologicznej [91].

Istotną kwestią dotycząca pacjentów z zaawansowanym nowotworem jest **jakość życia**. Jakość życia chorego na nowotwór złośliwy określają z jednej strony dolegliwości towarzyszące guzowi lub obawa o ich wystąpienie, z drugiej strony – wiara w możliwości wyleczenia i zmniejszenie tych dolegliwości. Powszechnymi odczuciami są w tej grupie chorych niepokój i depresja. Wynikają one ze strachu przed cierpieniem i śmiercią oraz z obaw o losy najbliższych. Niepokój budzą także niektóre działania diagnostyczne i lecznicze, szczególnie, jeśli chory nie jest właściwie poinformowany o ich charakterze oraz ma wątpliwości dotyczące ich celowości i skuteczności [38]. W terminalnej fazie choroby, obok dolegliwości natury psychicznej, chorzy cierpią na liczne objawy somatyczne. Dolegliwości somatyczne wpływają nie tylko na stan pacjenta, ale także utrudniają i dezorganizują życie rodzinne i społeczne. Na pierwszy plan wysuwa się potrzeba kontroli objawów i złagodzenie bólu, który jest najczęstszym

objawem towarzyszącym chorym w stadium terminalnym. Poważnym problemem tego etapu choroby pogarszającym jakość życia są także zaburzenia snu i zmęczenie (CRF, ang. *cancer related fatigue*), co skutkuje dodatkowym osłabieniem, trudnościami z koncentracją uwagi i niechęcią do nawiązywania kontaktu z otoczeniem. W stanie terminalnym choroby, ważnym czynnikiem jest wsparcie społeczne oraz pomoc zespołu opieki paliatywnej [39].

Do najczęstszych zaburzeń należą depresja i stany lękowe, które są skutkiem braku akceptacji swojego wyglądu i obaw związanych ze stanem zdrowia. [38].

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o pięciopunktową skalę sprawności ECOG (według *Eastern Cooperative Oncology Group*) [4].

Tabela 9. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]).

Stopień sprawności	Opis
0	brak obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

1.1.9. Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby, obecności mutacji oraz wcześniej stosowanych terapii. U chorych w stadium przerzutowym, dobór metody leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od sytuacji klinicznej.

Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielodyscyplinarnych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków. Pierwszym etapem terapeutycznym powinien być zatem plan leczenia sporządzony przez wielospecjalistyczny zespół lekarski złożony z klinicystów w dziedzinie chirurgii, onkologii klinicznej oraz radioterapii, uzupełniony w razie potrzeby o innych specjalistów, w miarę możliwości przy udziale pacjenta i z uwzględnieniem dostępnych wariantów leczenia. Rekomendowany plan leczenia powinien mieć formę oficjalnego dokumentu wg przyjętego wzorca, który będzie wykorzystywany niezależnie od miejsca podjęcia poszczególnych etapów terapii [3, 4, 15, 91, 101].

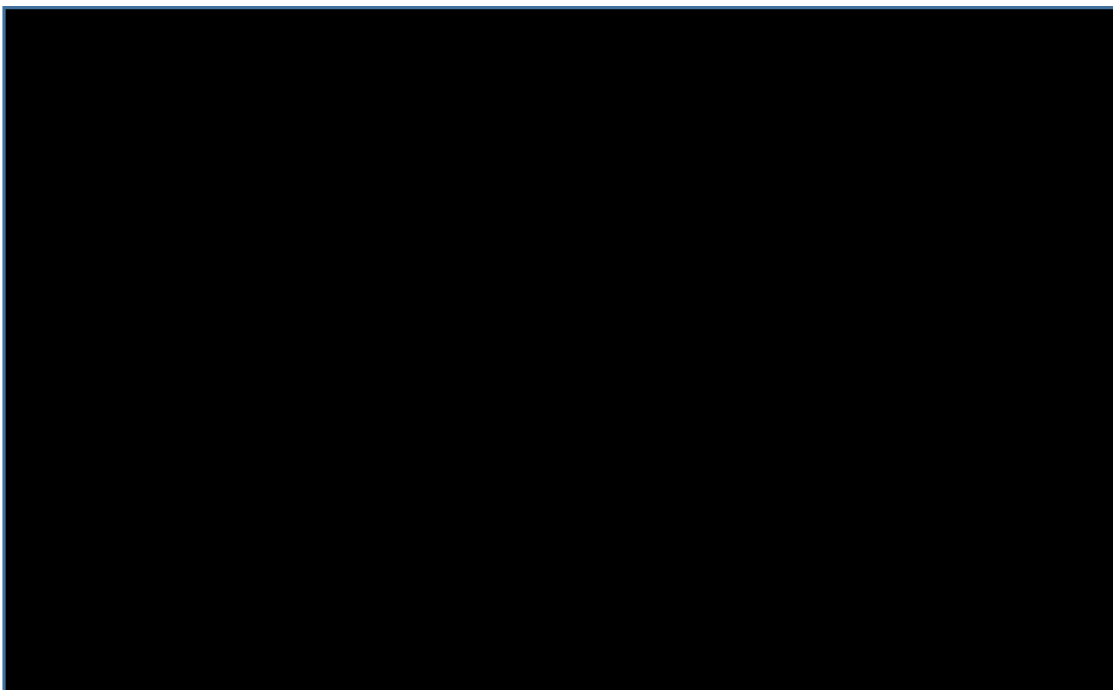
Algorytmy postępowania terapeutycznego w zaawansowanym czerniaku przedstawiono na rysunkach poniżej.

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

Wykres 1. Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF ([REDACTED])



Wykres 2. Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka bez mutacji BRAF ([REDACTED])



Ogólną charakterystykę opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych przedstawiono poniżej.

Chemioterapia

Leczenie systemowe chorych na zaawansowanego czerniaka oparte jest przede wszystkim na substancjach alkilujących – głównie **dakarbazynie (DTIC)**, która jest obecnie jedynym zarejestrowanym w uogólnionym

czerniaku lekiem cytotoksycznym w Polsce, jednakże jej skuteczność jest ograniczona. Schematy monoterapii z DTIC to podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200-250 mg/m² *iv* co 3 tygodnie lub 850 mg/m² *iv* 1 dnia co 3 tygodnie, ale nie ma dowodów na istnienie zależności między schematem podawania leku i wskaźnikami skuteczności [9, 15, 26].

Niezadowolające wyniki uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii w postaci pojedynczych leków spowodowały w latach 80-tych opracowanie terapii czerniaka opierających się na leczeniu skojarzonym dakarbazyny z innymi lekami. Pomimo, iż uzyskiwane dzięki terapii skojarzonej wyniki dotyczące stopnia odpowiedzi są lepsze, terapie wielolekowe są bardziej toksyczne niż monoterapia, nie wydłużając przy tym przeżycia całkowitego. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth) oraz dakarbazyny i paklitakselu [3, 9].

Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatyną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i IFN a-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii. Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że **interleukina-2** w monoterapii lub stosowana łącznie z IFN a-2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym działania niepożądane związane z leczeniem są bardzo nasilone.

Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii [15].

Leczenie ukierunkowanie molekularnie

Przełomem w dziedzinie badań nad czerniakiem skóry było stwierdzenie występowania w części z nich zmutowanego genu BRAF, co stanowiło bodziec do rozwoju leczenia celowanego, ukierunkowanego na inhibicję kinaz szlaku MAP.

Obecność mutacji 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 [15].

Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia **chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF** (oznaczenie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu). Mechanizm działania wemurafenibu opiera się na zakłócaniu transdukcji sygnału w szlaku kinaz MEK/ERK, co w konsekwencji prowadzi do kierowania komórki na szlak apoptozy. Inhibitor enzymu B-Raf jest skuteczny jednak tylko w przypadku czerniaków z typem mutacji V600E i V600K, przy braku mutacji BRAF odnotowuje się efekt odwrotny – stymulację kinazy B-Raf i progresję zmiany nowotworowej. Opublikowane w 2011 roku wyniki badania rejestracyjnego III fazy z wemurafenibem w I linii leczenia u chorych z mutacją BRAF V600 wykazały odpowiedź na leczenie u 48% chorych leczonych inhibitorem wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak i również znaczącą poprawę przeżywalności bez progresji choroby, która wyniosła około 5 miesięcy oraz przeżywalności całkowitej rzędu 3 miesięcy. Niestety, wemurafenib charakteryzuje się silną toksycznością skórą, jak i również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak płaskonabłonkowy skóry) [8, 37].

W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — **dabrafenibu** (charakteryzującego się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. mniejszą toksycznością skórą). Skuteczność dabrafenibu, inhibitora BRAF V600E, V600D/K, V600G w leczeniu z dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem oceniano w badaniach klinicznych typu *open label* III fazy. W porównaniu z dakarbazyną, dabrafenib okazał się skuteczniejszy u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry. Wnioski z badań klinicznych, w których stosowano terapię

skojarzoną inhibitorami BRAF łącznie z inhibitorami MEK wskazują na lepsze wyniki leczenia niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności [15].

W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — **trametynybu** — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* [I, B].

Skuteczność inhibitorów MEK obserwowano również u chorych z mutacjami *NRAS* [38]. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie **kombinacji inhibitorów BRAF i MEK** (dabrafenibu z trametynybem lub wemurafenibu 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 zajętymi 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 [15].

Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co jak dotąd stanowiło miejsce niedostępne dla 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) [15].

Terapia lekami celowanymi prowadzi jednak do narastania oporności. **Odpowiedź na leczenie jest uzyskiwana szybko, ale utrzymuje się krótko, w przeciwieństwie do immunoterapii, która daje długotrwałe efekty zdrowotne**, ale są one obserwowane dopiero po kilku miesiącach. Ponadto, obie strategie terapeutyczne nie są pozbawione efektów ubocznych. Terapie celowane obarczone są zwiększonym ryzykiem występowania wtórnych nowotworów skóry, z kolei immunoterapia, z racji mechanizmu działania, może powodować efekty niepożądane o charakterze immunologicznym.

Radioterapia

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

Terapie innowacyjne

Po wielu latach nieskutecznego leczenia czerniaków skóry, w ostatnim czasie nastąpił rozwój nowych metod leczenia. Postępy w tej dziedzinie wiążą się z dwoma mechanizmami terapii: leczeniem celowanym za pomocą inhibitorów kinazy szlaku MAP oraz immunoterapią nieswoistą z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej [4, 7, 15, 19, 26].

1.1.9.1. Terapie innowacyjne w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Czerniak uważany jest za jeden z najbardziej immunogennych nowotworów, tzn. zdolnych do indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pośrednio wskazuje na to częstsze niż w innych nowotworach występowanie spontanicznych remisji i obecność u części pacjentów reaktywności immunologicznej przeciw komórkom czerniaka. Relatywnie duża immunogenność czerniaka stworzyła nadzieje na opracowanie skutecznych metod immunoterapii tego nowotworu [30].

Anty-PD-1/PD-L1

Mechanizm działania niwolumabu i pembrolizumabu oparty jest na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego poprzez blokowanie oddziaływania receptora PD-1 (ang. *programmed cell death 1 receptor*) z ligandem PD1-L1, co doprowadza do hamowania aktywacji limfocytów T [8, 31].

W badaniu I fazy dla **niwolumabu**, odpowiedź obiektywną uzyskano u 28% pacjentów z czerniakiem skóry, poddanych uprzednio leczeniu systemowemu a czas wolny od progresji w 24 tygodniu leczenia był równy 41% [32]. Z kolei badanie obserwacyjne *Topalian et al.* wykazało, że mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych niwolumabem wynosi 16,8 miesięcy, przeżycie 1-roczone i 2-letnie odpowiednio 62% i 43%, a mediana przeżycia wolnego od progresji 3,7 miesiąca. Obiektywną odpowiedź na leczenie, która trwała 2 lata zaobserwowano u 31% pacjentów. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały wysypkę i zmęczenie [33]. W 2014 ukazały się **wyniki randomizowanego badania klinicznego do którego włączano pacjentów wcześniej nieleczonych, w nieresekcyjnym III i IV stopniu zaawansowania. Po jednym roku leczenia, przeżycie całkowite wynosiło 72,9% w grupie niwolumabu, w porównaniu do 42,1% w grupie dakarbazyny. Mediana przeżycia wolnego od progresji była o 3 miesiące dłuższa niż w przypadku DTIC. Zaobserwowano także 3-krotnie lepszą obiektywną odpowiedź na leczenie.** Efekty uboczne były częściej raportowane w grupie dakarbazyny [83]. Ustalenie czynników predykcyjnych w terapiach przeciwnowotworowych umożliwia sprecyzowanie populacji, w których spodziewana korzyść z leczenia jest największa. Poddawani interwencji, często kosztownej, mogą być zatem tylko ci pacjenci, którzy u których terapia jest najskuteczniejsza.

Skuteczność **pembrolizumabu**, przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorom PD-1, była oceniana w badaniu, którego uczestnikami byli pacjenci z czerniakiem przerzutowym, poddawani i nie poddawani wcześniejszej terapii systemowej ipilimumabem. Najlepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w grupie której podawano najwyższą dawkę pembrolizumabu – odpowiedź na leczenie sięgała 52%. Większość odpowiedzi na leczenie była późna, ale długotrwała (podobnie jak w przypadku innych leków immunoterapeutycznych). W porównaniu do przeciwciał monoklonalnych które blokują CTLA-4, skutki uboczne o pochodzeniu immunologicznym występowały rzadziej [34].

Anty-CTLA-4

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na blokowaniu antygenu CTLA-4, który jest supresorem limfocytów T, a jego zablokowanie powoduje pośrednią stymulację układu odpornościowego. Ipilimumab został **zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki** i wykazał – w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii – znamienne **zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica ok. 3,5 miesiąca)** bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii – **korzyść z leczenia obserwuje się dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności i powolnym przebiegu choroby oraz (z uwagi na profil bezpieczeństwa) bez towarzyszących chorób autoimmunologicznych.** Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się oni **znaczącym wydłużeniem przeżywalności.** Ostatnie dane zebrane w grupie chorych z badań II fazy o długim okresie obserwacji wskazują na odsetek osób przeżywających 5 lat na poziomie 20%, przy czym po okresie 4 lat obserwuje się plateau krzywych przeżywalności [35].

Skuteczność ipilimumabu była badana także u **pacjentów wcześniej nieleczonych.** Grupa ipilimumabu (ipilimumab+dakarbazyna), w porównaniu do grupy kontrolnej (dakarbazyna+placebo) **cechowała się dłuższym przeżyciem całkowitym (11,2 vs 9,1 miesiąca) i przeżyciem 3-letnim (odpowiednio 20,8% i 22,2%)** [36].

W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi **wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia**, zwłaszcza biorąc pod uwagę

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego

możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji związanej z naciekaniem guzów przez komórki czynne immunologicznie. W celu obiektywnej obrazowej oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej. Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zalecany schemat dawkowania to 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki.

Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej zależnej od autoreaktywnych limfocytów T. **Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należą** zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego).

Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na ipilimumab, ale **obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z pojawieniem się działań niepożądanych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych**. Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewniają możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nie jest uzasadnione podejmowanie wspomnianego leczenia w ośrodkach, które nie posiadają pełnych możliwości.

W świetle wyników wyżej wymienionych badań ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa [15].

Anty –PD-1/PD-L1 + Anty-CTLA-4

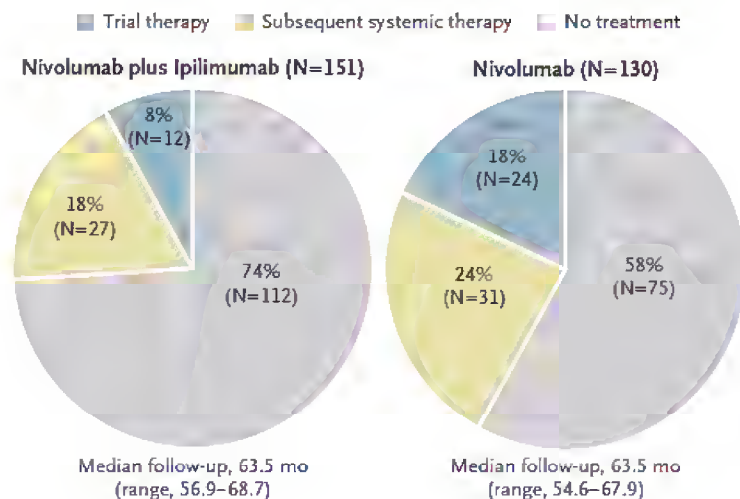
Obecnie immunoterapia w czerniakach skóry jest przede wszystkim związana z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1 w monoterapii (niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. Co 3 tygodnie) [1, A] lub **w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 [1, B].**

W 2016 r. w Europie została zarejestrowana pierwsza i jedyna kombinacja dwóch cząsteczek immunokompetentnych (niwolumab + ipilimumab), która w randomizowanym badaniu fazy 3 (*Check Mate 067*) wykazała większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem niwolumabu w monoterapii pod względem **całkowitego przeżycia, czasu przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka odpowiedzi na leczenie.**

Wyniki 5-letniej obserwacji pacjentów badania *Check Mate 067* pozwalają myśleć o wyleczeniach w zaawansowanym czerniaku:

- **52% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem żyło po upływie pięciu lat;**
- **czas przeżycia bez wystąpienia progresji choroby jest niemal 2-krotnie dłuższy wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (niwolumab z ipilimumabem) niż niwolumab w monoterapii;**
- **szansa osiągnięcia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie jest niemal 2-krotnie większa wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone;**
- **74% pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, którzy pozostawali przy życiu po pięciu latach, nie wymagało zastosowania kolejnego leczenia (Wykres 3).**

Wykres 3. Odsetki pacjentów otrzymujących badany lek, wymagających zastosowania kolejnej linii leczenia i wolnych od terapii wśród pacjentów pozostających przy życiu po 5 latach, Larkin 2019 [110]

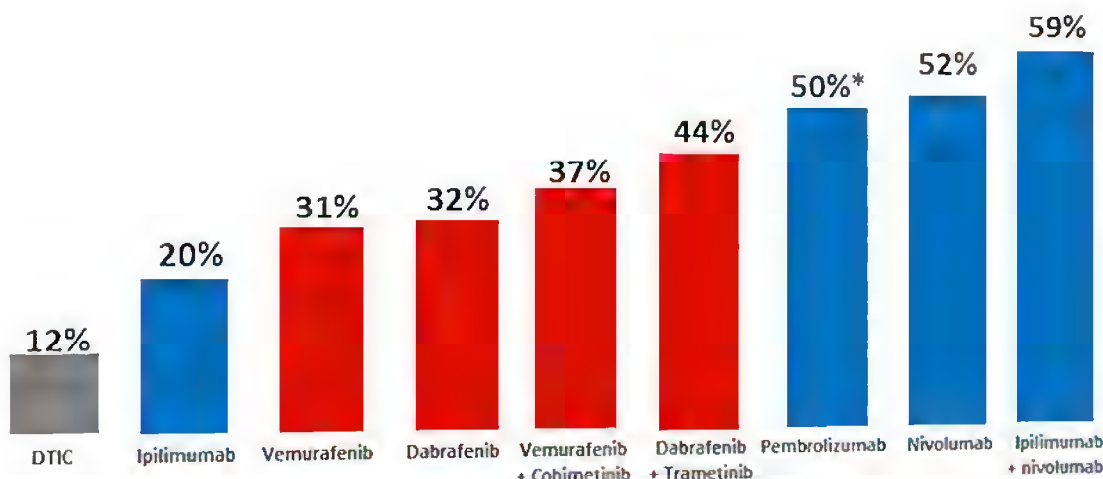


Wiąże się to z oszczędnościami wynikającymi z redukcji kosztów kolejnych linii leczenia oraz wydłużenia czasu do zastosowania kolejnej terapii. Spowoduje to zmniejszenie kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, jak również kosztów samych substancji czynnych.

Skojarzenie dwóch leków (nivolumab + ipilimumab) wpływających na dwa odrębne szlaki immunologicznych punktów kontrolnych jest aktualnie opcją terapeutyczną o najwyższych wskaźnikach skuteczności w zaawansowanym czerniaku.

Bardzo wysoką skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z innymi opcjami leczenia wyraźnie prezentuje poniższe zestawienie.

Wykres 4. Skuteczność terapii czerniaka



DTIC – dakarbazyna; *współczynnik przeżycia (OS rate) 33 miesięczny; Hodi et al., NEJM 2010, Robert et al., NEJM 2011, COMBI – dASCO 2016, COMBI vESMO2016, Co-BRIM –SMR 2016, KEYNOTE 006 – ASCO 2017, Wolchok et al. NEJM 2017

1.1.10. Wytyczne postępowania terapeutycznego

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują na 6 głównych obszarów leczenia czerniaków skóry:

- leczenie chirurgiczne,
- chemioterapię,
- immunoterapię,
- leczenie celowane,
- radioterapię
- i leczenie skojarzone.

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych, zidentyfikowano polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego w terapii czerniaka skóry, uwzględniające stopień zaawansowania choroby i najskuteczniejsze dostępne obecnie metody leczenia.

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na czerniaki skóry:

1. *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – Czerniaki skóry - 2019* [15];
2. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2019* [27];
3. *European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2019* [28];
4. *European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) – 2019* [29].

Rekomendacje wyżej wymienionych stowarzyszeń/towarzystw naukowych pisano szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej [15, 27, 28, 29]

Instytucja	Wytyczne
<p>Zalecenia PTOK 2019 [15]</p>	<ol style="list-style-type: none"> <p>W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość wycięcia, podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów mięszowych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia neurochirurgicznego i/lub neopromieniania 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 RTH znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i bóle) i kościach (ból).</p> <p>Postęp w uogólnionym czerniaku, 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. Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Leki cytotoksyczne: dakarbazyna: ➤ jedyny zarejestrowany lek cytotoksyczny w uogólnionym czerniaku; ➤ niska skuteczność – obiektywna odpowiedź u 15% chorych; ➤ schemat podawania – 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² lub 1 dzień w dawce 850-1000 mg/m² (możliwość 1-dniowej dawki nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem użytecznym w praktyce. paklitaksel: ➤ w monoterapii lub skojarzony z karboplatiną nie przedłuża czasu trwania odpowiedzi w drugiej linii leczenia; ➤ nie jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka; Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii</p> <p>Schematy wielolekowe (dakarbazyna+cisplatyna/winblastyna/karmustyna/tamoksifen) ➤ skuteczność niepotwierdzona w badaniach klinicznych</p> <p>Biochemioterapia (chemioterapia łącznie z interleukina-2 i α-2b) ➤ Nie poprawia przeżyć chorych w porównaniu w stosunku do chemioterapii Wyniki nielicznych badań klinicznych wskazują, że interleukina-2 w monoterapii lub stosowana łącznie z interferonem α-2b nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, przy czym zdarzenia niepożądane są wyraźnie bardziej nasilone.</p> <p>Immunoterapia: Ipilimumab: ➤ Podstawowa opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia; ➤ Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z autoimmunizacją W oparciu o niniejsze wytyczne ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (przynosi gorsze efekty niż przeciwciała anty-PD-1). Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) w monoterapii. Nivolumab, pembrolizumab:</p>

Instytucja	Wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zaleca się stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CTLA-4; ➤ Wysoka skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach klinicznych <p>7. Terapia skojarzona anty-CTLA-4 i anty PD-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wyższa skuteczność w porównaniu z monoterapią: W ostatnio opublikowanych wynikach badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab jednak najsukuczniejsza okazała się kombinacja tych leków. <p>8. Leczenie celowane:</p> <p>Inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ U chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją genu BRAF; ➤ Wykazano skuteczność kliniczną obu leków; <p>Inhibitor MEK (trametynyb)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach; <p>Terapia skojarzona (BRAF+MEK)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lepsze efekty terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią, bez zwiększenia toksyczności (dabrafenib z trametynybem lub wemurafenib z kobimetynybem); ➤ Skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach: Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynybem lub wemurafenibu z kobimetynybem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności [I, A]. Mediana przeżyty przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do około 23–25 miesięcy, przy medianie czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej około 12 miesięcy. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 narządami zajęłymi 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.
<p>NCCN 2019 [27]</p>	<p>1. W przypadku ograniczonej liczby zmian wtórnych w narządach wewnętrznych należy rozważyć leczenie chirurgiczne</p> <p>2. Gdy postępowanie chirurgiczne nie jest możliwe, zalecana terapia systemowa, włączenie do prospektywnych badań klinicznych lub tzw. najlepsze leczenie objawowe (BSC, ang. <i>best supportive care</i>), w zależności od kontekstu klinicznego</p> <p>3. Terapia systemowa przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka:</p> <p>[1 linia leczenia]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1)*; • Pembrolizumab (kategoria 1)*; • Niwolumab/ipilimumab (kategoria 1)*; • Terapia celowana u pacjentów z mutacją w genie BRAF V600: (dabrafenib +trametynyb (kategoria 1)*; wemurafenib/kobimetynyb (kategoria 1)*; enkorafenib/binimetynyb (kategoria 1)*
<p>ESMO 2019 [28]</p>	<p>1. U niektórych pacjentów w stadium IV występuje resekcyjna, oligometastatyczna choroba. Chociaż wartość pełnego zabiegu chirurgicznego lub ablacyjnej radiochirurgii w takich warunkach klinicznych nie została potwierdzona w prospektywnych badaniach III fazy, dostępne są dane z badań II fazy. Operacja pozostaje opcją dla wybranych pacjentów, preferencyjnie połączoną z uzupełniającymi terapiami ogólnoustrojowymi.</p> <p>2. Jako leczenie I i II linii wśród pacjentów z mutacją, jak również bez mutacji w genie BRAF: leki anty-PD 1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii; anty-PD1 w skojarzeniu z CTLA-4 (niwolumab/ipilimumab)</p> <p>3. Inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) +MEK (kobimetynyb, trametynyb) w pierwszej linii leczenia pacjentów z mutacją w genie BRAF V600;</p>

Instytucja

Wytyczne

4. Przerzuty do mózgu: neurochirurgia, radiochirurgia stereotaktyczna (SRS), terapia celowana kombinacją BRAFi / MEKi oraz immunoterapie [leki anty-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab) w monoterapii; **anty-PD1 w skojarzeniu z CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab)**]
1. Leczenie pacjentów z przerzutami do mózgu powinno być nadzorowane przez kilku lekarzy prezentujących różne specjalizacje onkologiczne.
2. **W przypadku przerzutów do skóry** opcje terapeutyczne zależą od liczby, rozmiaru i lokalizacji zmian i obejmują: leczenie chirurgiczne, inne niszczące terapie (krioterapia, elektrochemoterapia laserowa), a także terapie systemowe, jak terapia celowana (TT) lub immunoterapia (IT); immunoterapię miejscową (talimogen laherparepvec, IL-2 lub imiquimod). W przypadku rozległych zmian, trudnych do opanowania chirurgicznie, mogą być kontrolowane przez samą RT.
3. **U pacjentów z przerzutami odległymi**, jeśli jest to technicznie wykonalne i uzasadnione, całkowite operacyjne usunięcie przerzutów odległych stanowi interesującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z markerami nowotworowymi: LDH i białka S100B.
4. **W przypadku przerzutów do mózgu** radioterapia stereotaktyczną i zabieg chirurgiczny stanowią równie skuteczne opcje terapeutyczne, jednakże chirurgia stereotaktyczna jest nieinwazyjna, można ją łatwo zastosować w przypadku kilku przerzutów do mózgu i jest powtarzalna. Radioterapię całego mózgu (WBRT) należy ograniczyć tylko do pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania innych opcji systemowych i lokalnych.
5. Wartość procedur odciających musi być oceniana krytycznie, ponieważ nie ma dowodów na poprawę przeżycia.
6. Radioterapia (RT) jest skuteczna w łagodzeniu dolegliwości pacjentów z przerzutami do kości.
7. Wskazaniem **do leczenia ogólnoustrojowego** są nieoperacyjne **przerzuty regionalne i przerzuty odległe**.
8. Pacjenci z przerzutowym czerniakiem powinni zostać przebadani na obecność mutacji BRAF; dotyczy to pacjentów od stadium III wg AJCC.
9. Immunoterapia IL-2 lub IFN- α nie przynosi oczekiwanych efektów klinicznych.
10. W świetle wyników obecnych badań klinicznych, **ipilimumab nie powinien być stosowany jako leczenie z wyboru w I linii leczenia**.
11. Zaleca się **stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z lekami z grupy anty-PD-1**: leczenie skojarzone NIVO+PI jest skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią NIVO lub IPI.
12. Zaleca się stosowanie leków z grupy **anty-PD-1 w I linii leczenia, niezależnie od mutacji w genie BRAF**: blokery PD-1 poprawiają przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji.
13. U pacjentów w stadium IV **immunoterapia za pomocą leków z grupy anty-PD-1 powinna być stosowana jako I linia leczenia**. Powyższe zalecenie dotyczy zarówno **monoterapii jak i skojarzenia anty-PD-1 plus anty-CTLA**.
14. W przypadku pacjentów z czerniakiem w stadium IV i obecnością mutacji BRAF-V600E lub V600K, terapię pierwszego rzutu stanowi immunoterapia lub inhibitory BRAF / MEK (na chwilę obecną brak jednoznacznych danych, który rodzaj terapii ma być stosowany najpierw). U pacjentów z pierwotną opornością na immunoterapię terapię inhibitorami BRAF / MEK powinna zostać podjęta w ramach w II linii.
15. Inhibitory BRAF w skojarzeniu z inhibitorami MEK stanowią standard opieki, jeśli pacjenci są leczeni terapiami celowanymi.
16. Inhibitory c-KIT mogą odgrywać niewielką rolę w drugiej linii leczenia czerniaków z mutacją KIT, u których stosowano uprzednio przeciwciała PD-1 w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem.
17. Chemioterapia powinna być rozważana tylko w przypadku oporności na immunoterapię i terapię celowaną.
18. U pacjentów z **przerzutami do mózgu** immunoterapia skojarzona (**anty-PD-1 plus anty-CTLA**) **powinna stanowić preferowaną formę leczenia**. Terapia celowana może stanowić alternatywę wśród pacjentów z mutacją BRAFV600 E/K.

* w nawiasach podano siłę rekomendacji (definicje w załączniku)

Mając na uwadze najbardziej aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, **bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF rekomendowana do stosowania jest monoterapia lekami z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub terapia skojarzona lekami z grupy anty-PD-1 i anty CTLA-4.** W populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF, zaleca się stosowanie inhibitorów BRAF w skojarzeniu z inhibitorami MEK, zwłaszcza jeśli konieczna jest wczesna odpowiedź na leczenie [15, 27, 28, 29].

W oparciu o analizowane wytyczne ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (przynosi gorsze efekty niż przeciwciała anty-PD-1).

2. INTERWENCJA OCENIANA

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

2.1. Wskazanie

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

Ipilimumab (Yervoy®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. **Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem** jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [84].

2.2. Immunoonkologia

Immunoonkologia (**leki z grupy anty-PD-1 i CTLA-4**) stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku i raku nerki) w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii [40, 41, 42, 43]. Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji i eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe itd) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*) [44].

Podstawową zaletą immunoonkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego [45]. Stwarza to nadzieję na **długotrwały efekt terapeutyczny**, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń [46]. Początki immunoterapii w onkologii sięgają XIX wieku. W 1893 roku amerykański chirurg William Coley opisał przypadki regresji nowotworowych po doguzowych podaniach *S. pyogenes* powodujących burzliwą odpowiedź immunologiczną [47]. Przez wiele lat rozwój immunoterapii był jednak ograniczony z uwagi na brak wiedzy i możliwości selektywnego aktywowania układu odpornościowego tak aby jego działanie było precyzyjnie ukierunkowane na chorobę nowotworową.

Anty-CTLA-4 (ipilimumab)

Przełomowe znaczenie miało dopiero opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (*immune checkpoints*) [18]. Pierwszy takim lekiem był ipilimumab. Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko

guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych [84]. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty, u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie, przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozsianą postacią tego nowotworu [18]. W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie [46].

Anty-PD-1 (niwolumab)

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii ale u większej grupy chorych. Niwolumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb) z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowej. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworach lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznym zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [2].

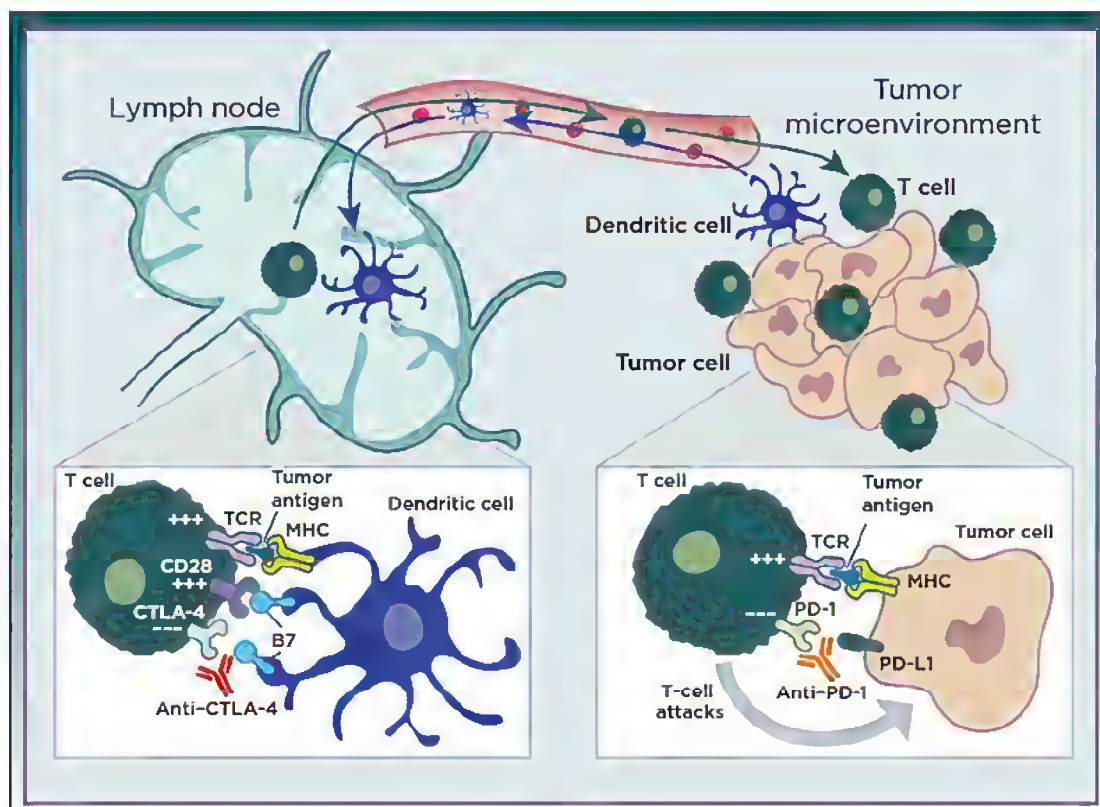
Komórki nowotworowe często nabywają cech pozwalających im na modulację odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, iż szlak sygnałowy PD-1/PD-L jest jednym z takich mechanizmów wykorzystywanych przez komórki nowotworowe, które poprzez wysoką ekspresję ligandu lub/i pobudzenie ekspresji receptora PD-1 na limfocytach mogą hamować odpowiedź przeciwnowotworową. Znaczenie ma tutaj powszechność ekspresji ligandu PD-L1 oraz duża możliwość indukcji, co jest cechą wyróżniającą receptor PD-1 na tle innych cząsteczek z rodziny CD28, w tym także immunosupresyjnej cząsteczki CTLA-4. Dotychczasowe badania przedkliniczne wskazują, że regulacja receptora PD-1 oraz jego ligandów niesie ze sobą szereg korzyści we wspomaganiu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [90]. Autorzy publikacji *Taube 2012*, zwracają uwagę na fakt, iż istotny klinicznie poziom ekspresji PD-L1 w przypadku pacjentów z czerniakiem nie został jeszcze jasno określony [88]. Przyjmuje się iż, pacjenci u których poziom ekspresji PD-L1 wynosi $\geq 5\%$, są pacjenci PD-L1 pozytywni.

Terapia skojarzona Anty-PD-1 (niwolumab) + CTLA-4 (ipilimumab)

Zastosowanie terapii skojarzonej opartej na wykorzystaniu przeciwciał ukierunkowanych na immunologiczne punktu kontroli (anty-CTLA-4 i anty-PD-1) ma na celu **zniesienie anergii efektorowych limfocytów T wywołanej przez komórki nowotworowe**. Wspomniana anergia występuje w skutek różnych immunologicznych punktów kontroli (immune checkpoints), znajdujących się w komórkach organizmu. Terapie tego rodzaju przynoszą często **długotrwałą kontrolę choroby** i rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej w przypadku terapii czerniaka [94]. Podstawowy okres aktywności ipilimumabu zachodzi podczas fazy indukcji odporności przeciwnowotworowej komórek T w tkankach limfatycznych, podczas gdy niwolumab działa przede wszystkim w fazie efektorowej w mikrośrodowisku guza, co sugeruje, że ich działanie może być **addytywne lub synergistyczne** [Rysunek 8]. W modelach przedklinicznych u myszy z niedoborem CTLA-4 rozwija się szybko postępująca choroba limfoproliferacyjna, która kończy się śmiercią w ciągu kilku miesięcy. Przeciwnie, u myszy z niedoborem PD-1 rozwija się choroba autoimmunologiczna, w tym zapalenie stawów i kłębuszkowe zapalenie nerek lub kardiomiopatia za pośrednictwem przeciwciał. Różne profile toksyczności sugerują, że wpływ CTLA-4 i PD-1 na aktywację i funkcję komórek T jest nieistotny. W mysim modelu czerniaka blokada CTLA-4 doprowadziła do zwiększonej ekspresji PD-1-

dotychczasowych limfocytów infiltrujących nowotwór (TIL); i odwrotnie, z blokadą PD-1 CTLA-4-dodatnie TIL wzrosły. W tym samym modelu połączenie blokady CTLA-4 i PD-1 znacznie zwiększyło szybkość wyleczenia u myszy [89].

Rysunek 8. Aktywacja komórek T przez ipilimumab (anty-CTLA-4, miejsce działania w peryferiach/węzłach chłonnych) i niwolumab (anty-PD-1, miejsce działania w mikrośrodowisku guza). (MHC - główny kompleks zgodności tkankowej; TCR - receptor komórek T) [89]



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

Tabela 11. Porównanie immunologicznych punktów kontroli: PD-1 vs CTLA-4 [94]

Lek	PD-1	CTLA-4
Obecność na komórkach	- Aktywowane limfocyty B i T - Aktywowane komórki NK (<i>natural killers</i>) - Limfocyty infiltrujące guz (TILs) w różnych typach nowotworów	- Aktywowane w początkowej fazie odpowiedzi na antygen limfocyty T efektorowe i regulatorowe
Funkcja	- Receptor hamujący - Ogranicza aktywność limfocytów T w tkankach obwodowych po zaistnieniu reakcji zapalnej - Ogranicza autoreaktywność limfocytów i komórek NK	- Receptor hamujący - Reguluje (zmniejsza) aktywację limfocytów T
Ligandy	- PD-L1 (B7-H1/CD274) - PD-L2 (B7-CD/CD273)	- CD80 (B7.1) - CD86 (B7.2)
Mechanizm działania	Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i spadek ekspresji	Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i PP2A oraz blokadę ekspresji różnych białek w błonie komórkowej

Lek	PD-1	CTLA-4
	białka Bcl-xL, co skutkuje zahamowaniem i przepływu jonów Ca ²⁺ , co skutkuje zahamowaniem aktywności kinazy PI3K/AKT	przebiegiem i przepływu jonów Ca ²⁺ , co skutkuje zahamowaniem przebiegiem sygnalu przez TCR (blokada formowania białek ZAP70)

2.3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Niwolumab (Opdivo®) dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zarejestrowany jest w terapii skojarzonej z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [2].

Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [84].

Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) [2, 84]

Informacje	Opdivo®	Yervoy®
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.	
Kod ATC	L01XC17	L01XC11
Nazwa handlowa	Opdivo®	Yervoy®
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna:</u> każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu)	<u>substancja czynna:</u> każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu (jedna fiołka 10 ml zawiera 50 mg niwolumabu, jedna fiołka 40 ml zawiera 200 mg ipilimumabu).
Wygląd produktu leczniczego	przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg	przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub białawożółty płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 7,0 i osmolalność 260-300 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>4 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim odrywanym zamknięciem typu "flip-off" (aluminium), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę.</u> <u>10 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i szarym odrywanym zamknięciem typu "flip-off" (aluminium), opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę.</u>	<u>10 ml koncentratu</u> znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium) opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę.</u> <u>40 ml koncentratu</u> znajduje się w fiołce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie <u>zawiera 1 fiołkę.</u>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001-002	EU/1/11/698/001-002
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 czerwca 2015	13 lipca 2011
Data rejestracji leczenia skojarzonego (NIVO+IPI)	11.05.2016	

2.3.1. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie i sposób podania (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem)

Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie [2].

Tabela 13. Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [2]

Produkt leczniczy	Faza leczenia skojarzonego (co 3 tygodnie dla 3 pierwszych dawek)	Faza monoterapii
Niwolumab	1 mg/kg masy ciała w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	3 mg/kg masy ciała w ciągu 90 minut	-

- Produkt leczniczy Opdivo® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm. Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

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

2.3.2. Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia NIVO+IPI

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

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

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

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

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	Leczenie	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
	NIVO lub NIVO+IPI	Zapalenie płuc w stopniu II	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego			radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zapalenie płuc w stopniu III-IV	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	NIVO lub NIVO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu II	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	*NIVO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego w stopniu III	Trwale odstawić leczenie.
	NIVO lub NIVO+IPI	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia IV.	Trwale odstawić leczenie.
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu II.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej w stopniu III lub IV	Trwale odstawić leczenie.
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	NIVO lub NIVO+IPI	Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu II lub III	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
		Zwiększenie stężenia kreatyniny w stopniu IV	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	NIVO lub NIVO+IPI	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki w stopniu II lub III. Niewydolność kory nadnerczy w stopniu II, Cukrzyca w stopniu III	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu kiedy nie występują objawy.
		Niedoczynność tarczycy w stopniu IV, nadczynność tarczycy w stopniu IV. Niedoczynność przysadki w stopniu IV, niewydolność kory nadnerczy w stopniu III lub IV Cukrzyca stopnia IV.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	NIVO lub NIVO+IPI	Wysypka stopnia III	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
		Wysypka stopnia IV	Trwale odstawić leczenie
		Zespół Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka	Trwale odstawić leczenie

		(ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	
		Stopień III (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawk)
		Zapalenie mięśnia sercowego stopnia III	Trwale odstawić leczenie
Inne zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego	NIVO lub NIVO+IPI	Stopień IV. lub nawracające stopnia III.; stopnia II lub III, które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). *Jeśli w drugiej fazie leczenia (niwolumab w monoterapii) po leczeniu skojarzonym wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3, należy trwale odstawić leczenie.

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy trwale odstawić w przypadku: działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Opdivo® muszą otrzymać "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo®.

W czasie podawania produktu Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie Opdivo® w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

2.3.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ipilimumabu [84]. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

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

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

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

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

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym [2].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu Opdivo® [2] przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z zastosowaniem terapii skojarzonej (niwolumab + ipilimumab) w sytuacji wystąpienia:

- Zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego;
- Zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego;
- Zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego;
- Zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek;
- Endokrynopatii pochodzenia immunologicznego;
- Wysypki pochodzenia immunologicznego
- Innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego [2]

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego [2].

2.3.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodząca w skład leków [2].

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

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** (produkt leczniczy **Opdivo®** i **Yervoy®**) we wskazaniu leczenie nieoperacyjnego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) czerniaka, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.01.2020 roku, w serwisach internetowych agencji

HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [48], **NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence) [51], **PTAC** (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [52], **SMC** (The Scottish Medicines Consortium) [53], **PBS** (The Pharmaceutical Benefit Scheme)/ **PBAC** (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [54], **CADTH/pCODR** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) / **CEDAC** Canadian Expert Drug Advisory Committee [55] i **HAS** (Haute Autorité de Santé) [56].

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Niwolumab był poddawany ocenie przez AOTMiT trzykrotnie, za każdym razem uzyskując zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak również pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

- ➔ **W styczniu 2016 roku pozytywnie zaopiniowane zostało objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu:** leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych. Prezes Agencji pozytywną rekomendację uzasadniał „dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka”. Niwolumab w monoterapii jest dostępny od 1 lipca 2016 roku w ramach programu lekowego B.59.
- ➔ **W maju 2019 Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu adjuwantowym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Prezes Agencji pozytywną rekomendację uzasadniał, iż biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.**
- ➔ **W 2018 roku została wydana pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43) [49]. Według niej „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:**
 - 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, 1 fiolka 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).

W rekomendacji znajduje się informacja, że „*Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5% w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.*

Wydając pozytywną rekomendację refundacyjną w maju 2018 roku Prezes Agencji opierał się na wynikach badania *Check Mate 067* dostępnych w tamtym okresie, dla mediany obserwacji 35,7-38 miesięcy. W oparciu o te dane można było wnioskować, że pacjenci z niską ekspresją (< 5%) PD-L1 odnoszą większą korzyść z leczenia skojarzonego. Najnowsze dane wskazują jednak, że ekspresja PD-L1 nie jest czynnikiem prognostycznym.

Na podstawie krzywych ROC zależnych od czasu wygenerowanych dla ekspresji PD-L1 dla 4- i 5- letniego przeżycia całkowitego wykazano, że **ekspresja PD-L1 uwzględniana samodzielnie stanowi niewystarczający biomarker predykcyjny przeżycia całkowitego.**

Ponadto:

- Według najnowszych wytycznych NCCN z 2019 roku „Zastosowanie PD-L1 jako biomarkera do wyboru terapii przeciw PD-1 i/lub terapii skojarzonej niwolumab/ipilimumab jest nowym problemem badawczym o niejednorodnym zastosowaniu wśród instytucji członkowskich NCCN” [27].
- W najnowszych wytycznych ESMO z 2019 można znaleźć informację: „Biomarkery są potrzebne, aby lepiej wybrać pacjentów, którzy odnoszą korzyści z połączenia (NICO+IPI). PD-L1 zapewnia niedoskonały biomarker” oraz „**sam poziom ekspresji PD-L1 w guzie jest słabym prognostycznym biomarkerem ogólnego przeżycia**” [29].

W związku z dowodami na słabą wartość prognostyczną ekspresji PD-L1 wskazanymi w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które zostały umieszczone również w najnowszych wytycznych z 2019 roku NCCN oraz ESMO, zdecydowano się na złożenie wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z produktem Yervoy® (substancja czynna: ipilimumab) **u dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w III (nieoperacyjnym) lub IV stopniu zaawansowania (bez zawężenia na ekspresję PD-L1) czyli w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym dla obydwu produktów leczniczych** [2, 84].

W 2018 roku ukazało się również Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”. W piśmie: „**Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) 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)”** [50].

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence

W oparciu o informacje umieszczone na stronach NICE, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem **jest rekomendowany** do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów [51].

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee / PBS – The Pharmaceutical Benefits Scheme

W oparciu o informacje umieszczone na stronach PBAC, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem **jest rekomendowany** do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów [54].

CADTH/pCODR - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

W oparciu o informacje umieszczone na stronach CADTH (z dnia 30 listopada 2017) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem **jest rekomendowany** do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry lub błon śluzowych u dorosłych pacjentów [54].

SMC - Scottish Medicines Consortium

Na stronie *The Scottish Medicines Consortium* zidentyfikowano **rekomendację refundacyjną** z dnia 7 listopada 2016 roku, dotyczącą niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry [53].

HSE - Ireland's Health Services

Na stronie *Ireland's Health Services* zidentyfikowano **rekomendację refundacyjną**, dotyczącą niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry [66].

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

2.5. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd europejskich oraz światowych decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** (produkt leczniczy **Opdivo® i Yervoy®**) we wskazaniu leczenie nieoperacyjnego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) czerniaka, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.01.2020 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z:

- **Polska:** Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami [57],
- **Europa:**
 - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence),
 - Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [60],
 - duńskiej **Danish Medicines Agency** [61],
 - CVZ (*College voor zorgverzekeringen*) (Holandia) [62],
 - **Medical Product Database** (Kela; Finlandia) [68],
 - **Open Drug Database** (niemiecka część Szwajcarii) [69],
 - **Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique** (Belgia) [70],
 - włoskiej **Agenzia Italiana del Farmacia** [63],
 - **Ministerio de Sanidad y Política Social** (Hiszpania) [64],
 - Irlandzkiego HSE [66].
- **Świat:** nowozelandzkiego PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [58], australijskiego PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [59],

Na stronie **Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia)** zidentyfikowano **decyzję refundacyjną**, dotyczącą niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry [67].

Dodatkowo Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) jest **finansowany w większości krajów europejskich:** Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, Hiszpania, Belgia, Irlandia, Norwegia, Szwecja, Czechy, Cypr, Rumunia, Bułgaria, Węgry, Islandia, Litwa, Malta [49].

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [72], [73] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [71].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [71]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [72], [73].

3.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

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

W związku z powyższym, populację docelową, w której miałyby być stosowana terapia skojarzona (NIVO+IPI), finansowaną ze środków publicznych **stanowią pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, niezależnie od obecności lub braku mutacji w genie BRAF [populacja BRAF (+) i BRAF (-)].**

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, terapia skojarzona zawierająca niwolumab wraz z ipilimumabem, dla której zostały opracowane analizy HTA, miałyby być finansowana w ramach programu lekowego „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10-C43)*”.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora dla terapii skojarzonej NIVO+IPI w pierwszej kolejności wzięto pod uwagę zarejestrowane wskazanie do stosowania leków, stanowiących potencjalne komparatory dla interwencji ocenianej. Rozpatrywano interwencje, które zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem są stosowane w zaawansowanym czerniaku skóry lub błon śluzowych bez względu na status mutacji w genie BRAF [populacja ogółem: BRAF (+) i BRAF (-)].

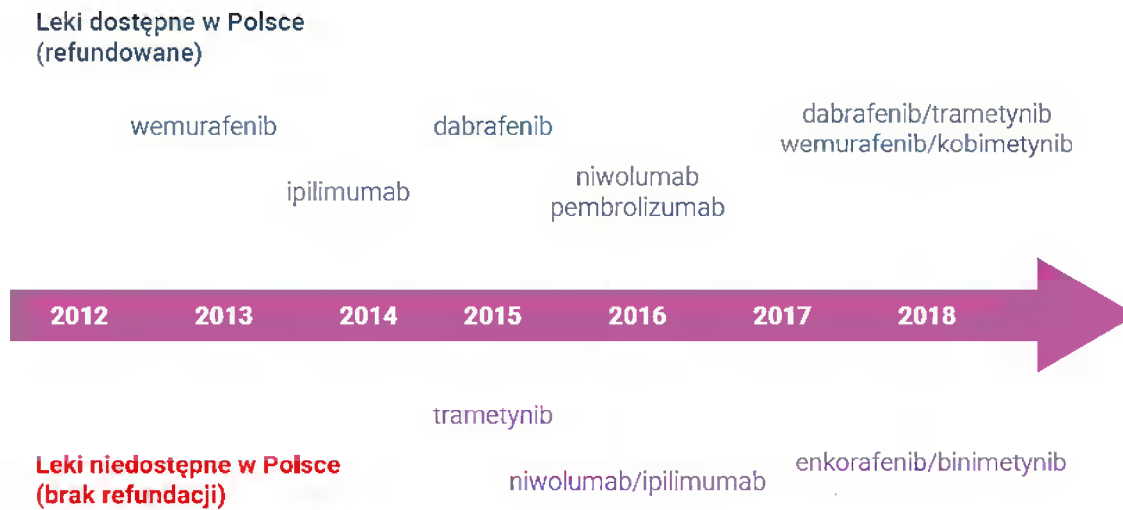
Pod tym kątem, przeanalizowano również najbardziej aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Według najnowszych wytycznych z 2019 NCCN, ESMO oraz PTOK jako terapię systemową przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka w 1 linii leczenia zaleca się stosowanie (*kategoria wg. NCCN) [15, 27, 29]:

- Niwolumab (kategoria 1)*;
- Pembrolizumab (kategoria 1)*;
- Niwolumab/ipilimumab (kategoria 1)*;
- Terapia celowana u pacjentów z mutacją w genie BRAF V600: (dabrafenib +trametynib (kategoria 1)*; wemurafenib/kobimetynib (kategoria 1)*; enkorafenib/binimetynib (kategoria 1)*.

Obecnie w Polsce są dostępne oraz finansowane wszystkie powyższe terapie poza kombinacją niwolumab/ipilimumab i enkorafenib/binimetynib.

Wykres 5. Status refundacyjny w Polsce leków zarejestrowanych w leczeniu czerniaka [101]



Niwolumab i pembrolizumab

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leków, jak również wytyczne postępowania terapeutycznego należy wnioskować, iż w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF rekomendowana do stosowania **jest monoterapia lekami z grupy anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab)**. Leki z grupy anty-PD-1, stanowiące właściwy komparator dla terapii skojarzonej (NIVO+IPI) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” od 1 lipca 2016 roku [86]. Należy podkreślić, że zarówno niwolumab w monoterapii oraz pembrolizumab w monoterapii mają taką samą kategorię zaleceń i są traktowane jako terapie równorzędne.

- Zarówno **niwolumab**, jak również **pembrolizumab** są lekami o **tym samym mechanizmie działania**. Należą one do grupy leków **anty –PD-1/PD-L1**, a mechanizm ich działania oparty jest na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego poprzez blokowanie oddziaływania receptora PD-1 (ang. *programmed cell death 1 receptor*) z ligandem PD1-L1, co doprowadza do hamowania aktywacji limfocytów T.

- [Redacted text]
- [Redacted text]

Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne międzynarodowe oraz istniejącą w Polsce praktykę kliniczną terapia systemowa przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka w 1 linii leczenia za pomocą **niwolumabu lub pembrolizumabu jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej terapii skojarzonej niwolumab/ipilimumab.**

- ➔ Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, **jedynie dla niwolumabu dostępne są dowody o najwyższym stopniu wiarygodności**, a mianowicie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaslepiene badanie bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapii niwolumabem (NIVO) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (*Check Mate 067*).
- ➔ W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania **nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących (ang. head to head) skuteczność leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem z pembrolizumabem.** Podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej. Zidentyfikowano badanie *Keynote 006*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z ipilimumabem vs ipilimumab w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III (nieresekcyjnym) lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu *Keynote 006* stosowano dawkę pembrolizumabu 10 mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc (dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego i stosowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Należy pamiętać, że kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników. Odnaleziono także dokument kanadyjskiej agencji Pan Canadian (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) [98], który stanowi rekomendację refundacyjną stosowania leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem jako 1. linii leczenia w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od statusu mutacji BRAF. Zespół ekspertów z komisji zajmującej się oceną leków onkologicznych, na potrzebę wydania niniejszej decyzji, przeanalizował dowody naukowe traktujące o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem w powyższej populacji. Podmiot odpowiedzialny przedłożył także porównanie pośrednie skojarzenia niwolumab z ipilimumabem vs pembrolizumab. Oparto je o wyniki badań *Check Mate 067*, *Keynote 006* i *Keynote 002*. Ze względu na heterogenność populacji i różny wpływ modyfikatorów na końcowy wynik leczenia, rezultat powyższej analizy pośredniej został uznany przez pCODr za niepewny. Jednakże, jak wspomniano wcześniej, nie zaważyło to na podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem jako 1. linii w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od statusu mutacji BRAF. Jak wspomniano powyżej, w oparciu o wytyczne kliniczne [redacted] można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem. Potwierdzeniem są wyniki badania przeprowadzonego w rzeczywistych warunkach klinicznych (*real world data*), w którym porównywano przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym czerniakiem, leczonym niwolumabem i pembrolizumabem w monoterapii [20].

Dane pacjentów pochodziły z elektronicznego rejestru zdrowia Flatiron Health (EHR) w Stanach Zjednoczonych. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 22,6 miesięcy vs 23,9 miesięcy dla pacjentów leczonych niwolumabem. Przeprowadzona analiza nie wykazała różnicy w przeżyciu całkowitym między pacjentami leczonymi pembrolizumabem i niwolumabem (HR 1,10; 95% CI: 0,87: 1,39).

W oparciu o powyższe dane odstąpiono od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab i przyjęto porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii.

Terapia skojarzona (BRAF+MEK)

Według najnowszych wytycznych jako terapię systemową przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka w 1. linii leczenia stosuje się również **terapię skojarzoną (BRAF+MEK)** czyli m.in. kombinację dabrafenib/trametynib oraz wemurafenib/kobimetynib jednak **tylko u pacjentów z mutacją w genie BRAF V600**. Rozpatrywana technologia medyczna czyli kombinacja niwolumab/ipilimumab oraz monoterapia za pomocą niwolumabu lub pembrolizumabu stosowana jest u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem jako 1. linii leczenia **bez względu na status mutacji BRAF**.

Mechanizm działania wemurafenibu (należącego do inhibitorów BRAF) opiera się na zakłócaniu transdukcji sygnału w szlaku kinaz MEK/ERK, co w konsekwencji prowadzi do kierowania komórki na szlak apoptozy. Inhibitor enzymu B-Raf jest skuteczny jednak tylko w przypadku czerniaków z typem mutacji V600E i V600K, przy braku mutacji BRAF odnotowuje się efekt odwrotny – stymulację kinazy B-Raf i progresję zmiany nowotworowej. Inny inhibitor BRAF, dabrafenib, charakteryzuje się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v i coBRIM) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem lub wemurafenibu z kobimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności. Terapia lekami celowanymi (**BRAF/MEK**) prowadzi jednak do narastania oporności. **Odpowiedź na leczenie jest uzyskiwana szybko**, ale utrzymuje się krótko, w przeciwieństwie do immunoterapii (**niwolumab/ipilimumab, niwolumab oraz pembrolizumab w monoterapii**), która daje długotrwałe efekty zdrowotne, ale są one obserwowane dopiero po kilku miesiącach. W związku z tym kombinacje BRAF/MEK oraz rozpatrywana kombinacja niwolumab/ipilimumab dotyczą innych populacji pacjentów.

Ponadto, na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono Analizę Weryfikacyjną dla „Wniosku o objęcie refundacją leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)" z dnia 22 maja 2019 roku [97]. Terapia miałaby być stosowana w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem, z obecnością mutacji BRAF V600, w ramach proponowanego programu lekowego. Enkorafenib należy do inhibitorów BRAF, natomiast binimetynib należy do inhibitorów MEK. Kombinacja obydwu leków (BRAF/MEK) jest opcją terapeutyczną o analogicznym mechanizmie działania jak w przypadku kombinacji dabrafenib/trametynib oraz wemurafenib/kobimetynib. W części Analizy Weryfikacyjnej dotyczącej wyboru technologii alternatywnej znajduje się informacja, że „Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał terapie skojarzone innymi niż wnioskowane inhibitorami BRAF i MEK: **dabrafenibem z trametynibem oraz wemurafenibem z kobimetynibem**”. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, że „Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że postępowanie wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z **obecnością mutacji genu BRAF należy rozpocząć od leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami.**

Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest finansowane ze środków publicznych leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych **wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib**. Kryteria włączenia chorych do tych programów lekowych są zbliżone do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego z zastosowaniem **enkorafenibu i binimetynibu**. Według analityków Agencji **wybór komparatorów jest zasadny**, zgodnie z przeglądem odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opiniami ekspertów klinicznych. W komentarzu Agencji możemy odnaleźć informację, że „**Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (bez względu na linię leczenia i obecność mutacji BRAF) refundowane są również niwolumab i pembrolizumab**. W opinii ekspertów ok. 40-45% pacjentów z czerniakiem BRAF+ rozpoczyna leczenie od tych leków, jednak ze względu **na inny mechanizm działania, terapia EncoBini nie będzie przejmowała udziałów immunoterapeutyków, dlatego też nie będą one stanowiły komparatorów dla wnioskowanej technologii**. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii będą terapie **DB+TM oraz VM+COB**”. Na podstawie powyższego dokumentu można stwierdzić, że **adekwatnym komparatorem w I linii leczenia w populacji pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem dla terapii celowanej inhibitorami BRAF/MEK jest inna terapia tego typu z zastosowaniem kombinacji inhibitorów BRAF/MEK**.

Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne międzynarodowe oraz istniejącą w Polsce praktykę kliniczną terapia systemowa przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka w 1 linii leczenia za pomocą kombinacji BRAF/MEK nie jest adekwatnym komparatorem dla kombinacji niwolumab/ipilimumab ponieważ dotyczy innej populacji pacjentów oraz ma inny mechanizm działania.

Podsumowując, **właściwym komparatorem dla terapii skojarzonej NIVO+IPI jako 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, bez względu na obecność/brak mutacji w genie BRAF są inne terapie immuno-onkologiczne oparte na lekach z grupy anty-PD-1: niwolumab oraz pembrolizumab**.

Obecnie w I-linii zaawansowanego czerniaka w Polsce stosowane są **dwie opcje terapeutyczne** z grupy anty –PD-1/PD-L1: niwolumab i pembrolizumab. **Niwolumab** został wybrany jako komparator główny analiz HTA dla ocenianej interwencji. Niwolumab stanowił ramię kontrolne w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej terapii (badanie *CheckMate-067*).

Przeprowadzona analiza doboru komparatorów, wskazała szereg argumentów przemawiających za **wykluczeniem pembrolizumabu z grona komparatorów**:

- **brak badań head to head**, bezpośrednio porównujących skuteczność leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii;
- **konieczność przeprowadzenia analizy pośredniej**, która jak wiadomo obniża wiarygodność uzyskanych wyników;
- **wynik analizy pośredniej** leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) vs pembrolizumab w monoterapii został uznany przez kanadyjską agencję Pan Canadian (pCODR) za **niepewny**, ze względu na heterogenność populacji i różny wpływ modyfikatorów na końcowy wynik leczenia

Podsumowując: powyższe **argumenty w sposób jednoznaczny wskazują**, że w ramach analiz oceny technologii medycznych do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej (NIVO+IPI) **wystarczające jest porównanie względem aktualnego standardu postępowania w Polsce, którym w populacji docelowej jest niwolumab**. Porównanie z pembrolizumabem nie jest wymagane ze względów formalno-prawnych, a ponadto z punktu widzenia naukowego nie wniosłoby żadnej wartości dodanej.

W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej przeprowadzono porównanie z jednym refundowanym komparatorem, co jest zgodne z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą

spełniać analizy HTA oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA z 2016 r. Szczegółowe uzasadnienie kwestii doboru komparatora w AKL i AE przedstawiono powyżej.

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) konieczne jest natomiast oszacowanie aktualnych i prognozowanych „wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku” (zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 roku). Wymaganie to oznacza konieczność uwzględnienia wszystkich technologii opcjonalnych, które będą zastępowane przez interwencję ocenianą. W szczególności, w przedłożonej analizie BIA konieczne było uwzględnienie nie tylko niwolumabu tanowiącego komparator w AKL i AE, ale również pembrolizumab, którego kryteria refundacji w programie lekowym są zbieżne z kryteriami dla niwolumabu oraz wnioskowanymi kryteriami dla schematu terapii skojarzonej niwolumab z ipilimumabem (NIV + IPI).

3.3. Niwolumab

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

3.3.1. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

Szczegółowe informacje o produkcie leczniczym Opdivo®, rejestracji, substancji czynnej i mechanizmie działania, zaleceniach dotyczących modyfikacji leczenia, specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności, jak również przeciwwskazaniach do stosowania leku przedstawiono w rozdziale 2 „Interwencja oceniana”.

3.4. Pembrolizumab

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

Pembrolizumab (Keytruda®) jest zarejestrowany w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów [85].

Anty-PD-1 (pembrolizumab)

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

Skuteczność pembrolizumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorom PD-1 była oceniana w badaniu, którego uczestnikami byli pacjenci z czerniakiem przerzutowym, niepoddawani wcześniejszej terapii systemowej ipilimumabem. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg, stosowanym co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, jak również do grupy leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg co 3

tygodnie. Zastosowanie terapii pembrolizumabem bez względu na dawkowanie prowadzi do wystąpienia odpowiedzi na leczenie u 33-34% pacjentów, w porównaniu do 12% pacjentów w grupie stosujących ipilimumab [85].

Skuteczność pembrolizumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorom PD-1 była oceniana w badaniu którego uczestnikami byli pacjenci z czerniakiem przerzutowym, poddawani i niepoddawani wcześniejszej terapii systemowej ipilimumabem. Najlepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w grupie której podawano najwyższą dawkę pembrolizumabu – odpowiedź na leczenie sięgała 52%. Większość odpowiedzi na leczenie była późna, ale długotrwała (podobnie jak w przypadku innych leków immunoterapeutycznych). W porównaniu do przeciwciał monoklonalnych które blokują CTLA-4, skutki uboczne o pochodzeniu immunologicznym występowały rzadziej [92].

3.4.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Pembrolizumab (Keytruda®) dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [85].

Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [85].

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

3.4.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC18.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza [85].

3.4.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [85].

3.4.4. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodząca w skład leku [85].

4. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [71], 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Mając na uwadze specyfikę choroby, zalecenia EMA i FDA [74, 75] efektywność interwencji w chorobach nowotworowych w przypadku badań randomizowanych powinna być oceniana w oparciu o parametry takie jak całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*), czas do progresji (TTP) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS) [75].

Czas do kolejnej linii leczenia oraz odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii

Długoterminowe przeżycie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem osiągnięte dzięki zastosowaniu immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1 i anty-CTL) sugeruje, że istnieje możliwość występowania u tych pacjentów okresów, w których są wolni od leczenia/od terapii [76].

Tradycyjne punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych [77]:

- są odpowiednie do oceny leków (np. terapii celowanej i cytotoksycznej), które indukują szybką kontrolę wzrostu guza,
- mogą być mniej odpowiednie do oceny immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych, których skuteczność może rozwijać się z czasem.

Immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych są związane z konwencjonalnymi i niekonwencjonalnymi wzorcami odpowiedzi [78]:

- zmniejszenie obciążenia guzem po pojawieniu się nowej zmiany,
- powolny i stały spadek objętości guza,
- odpowiedź po początkowym wzroście objętości guza,
- odpowiedź w przypadku zmiany podstawowej.

Tradycyjne punkty końcowe oceniające przeżycie w badaniach klinicznych, takie jak mediana OS, mogą nie w pełni wychwycić korzyść z długoterminowego przeżycia związaną z zastosowaniem immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych [77]. Coraz więcej badań sugeruje, że przy ocenie terapii onkologicznych należy rozważyć analizy okresu wolnego od leczenia/od terapii wraz z tradycyjnymi miarami skuteczności [79].

Analizy dot. wolności od terapii (ang. *treatment-free*) mogą pomóc w różnicowaniu [80]:

- immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych od innych terapii, takich jak inhibitory BRAF/MEK

- podejścia skojarzonego z zastosowaniem immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych od monoterapii anty-PD-1.

W guzach litych analizy okresów bez leczenia/bez terapii zwykle koncentrowały się na następujących pomiarach [76]:

- Czas wolny od terapii/czas do kolejnej linii leczenia (ang. *treatment-free interval*, TFI)
 - może pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia pacjentów, którzy przerywają terapię
- Przeżycie wolne od terapii (ang. *treatment-free survival*, TFS)
 - podsumowuje przeżycie wolne od terapii przeciwnowotworowej, w stosunku do czasu poświęconego na początkową i późniejszą terapię,
 - pozwala na integrację danych toksyczności w celu scharakteryzowania stanu pacjenta.

Czas wolny od terapii/ czas do kolejnej linii leczenia (TFI) i jakość życia zależna od zdrowia (HRQOL) zostały wymienione jako kluczowe czynniki wpływające na decyzje pacjenta dotyczące leczenia: w badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim dłuższy TFI był związany z lepszym HRQOL [81]. Niektóre organizacje również przypisują znaczącą wartość TFI: wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przyznają do 20 punktów bonusowych za znaczną poprawę TFI, co jest równe wartości przyznanej za pozytywny profil toksyczności [82].

Mając na uwadze specyfikę choroby, powyższe dane literaturowe, w przeglądzie danych w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS – *overall survival*);
- Czas wolny od terapii/czas do kolejnej linii leczenia (ang. *treatment-free interval*, TFI);
- Przeżycie wolne od terapii (ang. *treatment-free survival*, TFS);
- Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii;
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*);
- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- *objective response*);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (*best overall response*);
- Redukcja rozmiaru guza;
- Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

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

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [71], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

W związku z powyższym włączeniu do przeglądu podlegały wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii skojarzonej NIVO+IPI z interwencją alternatywną, stanowiącą właściwy komparator do ocenianej.

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

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® oraz Yervoy®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione);
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej (jeśli zostaną odnalezione).

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w skojarzeniu Yervoy®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

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

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	interwencji (<u>badania head to head</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • badania opublikowane lub badania niepublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); • publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; • publikacje dostępne w formie doniesień konferencyjnych (prezentacje); • publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; • Publikacje typu list, komentarz, abstrakt; • Język publikacji

7. ZAŁĄCZNIK

7.1. Definicje stopni wiarygodności dowodów i siły zaleceń

Tabela 17. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [27].

Kategoria rekomendacji	Definicja
1	oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, konsensus całego panelu ekspertów
2A	oparte na niższej jakości przesłankach, konsensus całego panelu ekspertów
2B	oparte na niższej jakości dowodach naukowych, nie jednogłówna zgoda panelu ekspertów
3	oparte na dowodach o jakiegokolwiek wiarygodności, brak rekomendacji panelu ekspertów

7.2. Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Opdivo® i Keytruda®, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od dnia 1 stycznia 2020 r. (opublikowane 20 grudnia 2020 r.) w sprawie wykazu leków refundowanych [87].

Tabela 18. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Opdivo® (nivolumab) oraz Keytruda® (pembrolizumab)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit refundacji	Poziom odpłatności
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml	1144.0, Nivolumab	2555,54	2683,32	bezpłatnie
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml	1143,0 Pembrolizumab	16094,79	16899,53	bezpłatnie

8. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą, nieopublikowane).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: listopad 2019]
3. Ruka W. Czerniak skóry. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
4. Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Wybrane nowotwory. W: Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
5. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki Z, Słusznik J. Chirurgia w leczeniu czerniaków. Nowotwory Journal of oncology.2010;60(1):1-14.
6. Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2006, s. 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html> [dostęp: listopad 2019]
7. Koseła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. Onkol. Prak Klin 2011; 7: 246–253.
8. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R et al. Treatment algorithms in stage IV melanoma. Am J Ther. 2015;22(1):61-7.
9. Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Int J Health Policy Manag 2012;2:41-47.
10. Greaves WO, Verma S, Patel KP et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. J Mol Diagn. 2013;15:220-6.
11. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. Br J Cancer. 2008 ;99(12):2065-9.
12. Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. Cancer J. 2012;18(2):132-6.
13. Ruka W, Krzakowski M, Placek W et al. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. P Onkol Prak Klin 2009; 5: 20–32.
14. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(4):204-9.
15. Rutkowski, P., Wysocki, P. J., Nasierowska-Guttmejer, A., Jeziorski, A., Wysocki, W. M., Kalinka-Warzocha, E., ... & Koseła-Paterczyk, H. (2019). Cutaneous melanomas. *Oncology in Clinical Practice*, 15(1), 1-19.
16. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/06.
17. http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html [dostęp: listopad 2019]
18. Schadendorf F. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. JCO JCO.2014.56.2736; published online on February 9, 2015.
19. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> [dostęp: listopad 2019]
20. Czerniak skóry (CX43) . <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43> [dostęp: listopad 2019]
21. *Wojciechowska U*. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf [dostęp: listopad 2019]
22. *Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W*. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf [dostęp: listopad 2019]

23. Hawro B, Wolny-Łątka M, Błaszczak J, Hudziec P, Szynglarewicz B. (Komitet ds. Epidemiologii.) Czerniak złośliwy skóry, zaawansowanie, rokowanie pięcioletnie. Dolny Śląsk, Europa, świat. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, październik 2010.
24. Kuciel-Lisieska G, Godlewski J, Lisieska-Tyszko S, Lachowski A, Licznarska G. Analiza danych epidemiologicznych chorych na czerniaka leczonych w latach 1996-2007 w Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2011, volume 61, Number 4, 344–348.
25. Rogers RS, Gibson LE. Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego. Medycyna Praktyczna 1998/05. Tłumaczył Rogula T. http://www.mp.pl/download/pdf.php?id_pdf=00009266.pdf&PHPSESSID=A1AF0FD6C1864D4296A022613F14E8E5 [dostęp: listopad 2019]
26. Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP. Stan obecny z perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. Journal of Oncology 2011;61:347-379.
27. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cutaneous Melanoma. Version 3.2019 — October 22, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [dostęp: listopad 2019]
28. O. Michielin1 , A. van Akkooi2 , P. Ascierto3 , R. Dummer4 & U. Keilholz5 , on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma> [dostęp: listopad 2019]
29. Garbe C. et al., European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019, European Journal of Cancer, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.015>.
30. Mukherji B. Immunology of melanoma. Clin Dermatol. 2013;31(2):156-65.
31. Grzywnowicz M. Receptor programowanej śmierci PD-1 oraz jego ligand PD-L1 jako potencjalne cele w terapii nowotworów http://www.rsi2004.lubelskie.pl/doc/sty7/art/Grzywnowicz_Maciej_art.pdf [dostęp: listopad 2019]
32. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54.
33. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30.
34. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. N Engl J Med 2013;369:134-144.
35. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM et al. A-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clin. Cancer Res., 2012; 18 (7): 2039-2047.
36. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.
37. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med, 2011; 364: 2507-2516.
38. De Walden-Gałuszko K (red.), Majkiewicz M (red.). Jakość życia w chorobie nowotworowej. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994.
39. Glińska J, Adamska E, Brosowska B, Lewandowska M. Problemy fizyczne chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej a wsparcie społeczne ze strony personelu pielęgniarskiego. Nursing Topics 2009;17(3): 190–198.
40. Olivera J. F. Cancer Immunology. N Engl J Med. 2008; June 19; 358- 25.
41. Eggermont AM et al. Immunotherapy and the concept of a clinical cure. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(14):2965-7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.019. Epub 2013 Jul 25.
42. Weber J.S. Current perspectives on immunotherapy. Semin Oncol. 2014 Oct;41 Suppl 5:S14-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.003. Epub 2014 Sep 8.
43. Blank C.U. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. Curr Opin Oncol. 2014 Mar;26(2):204-14.
44. Blank C.U. et al. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. Cancer Immunology, Immunotherapy October 2011, Volume 60, Issue 10, pp 1359-1371.

45. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 2006 Aug 15;20(16):2149-82.
46. Addeo A, Rinaldi C.R. Treatment with Ipilimumab: A Case Report of Complete Response in a Metastatic Malignant Melanoma Patient. *Case Rep Oncol* 2013;6:285-288.
47. Coley 1893. *American Journal of Medical Sciences.* 1893; 105(5): 487-510.
48. <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: listopad 2019]
49. Rekomendacja nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4ml, Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiołka 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 fiołka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C4
50. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43) 3”
51. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/documents/committee-papers-2> [dostęp: styczeń 2020]
52. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: styczeń 2020]
53. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [dostęp: styczeń 2020]
54. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-and-ipilimumab-melanoma-psd-july-2018.pdf> [dostęp: styczeń 2020]
55. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf [dostęp: styczeń 2020]
56. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [dostęp: styczeń 2020]
57. <http://www.bil.aptek.pl> [dostęp: styczeń 2020]
58. <http://pharmac.govt.nz/> [dostęp: styczeń 2020]
59. <http://www.pbs.gov.au/> [dostęp: styczeń 2020]
60. <http://www.tlv.se> [dostęp: styczeń 2020]
61. <http://www.medicinpriser.dk/> [dostęp: styczeń 2020]
62. <http://www.medicijnkosten.nl/> [dostęp: styczeń 2020]
63. <http://www.agenziafarmaco.it/en/> [dostęp: styczeń 2020]
64. <http://www.msssi.gob.es/> [dostęp: styczeń 2020]
65. <https://www.hse.ie/eng/> [dostęp: styczeń 2020]
66. <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/cdmp/new.html> [dostęp: styczeń 2020]
67. <https://cosa.org.au/media/332510/hcp-media-release-pbs-listing-oplusy-advanced-melanoma-finaldocx.pdf> [dostęp: styczeń 2020]
68. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en [dostęp: styczeń 2020]
69. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> [dostęp: styczeń 2020]
70. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN> [dostęp: styczeń 2020]
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
72. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

73. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
74. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf [dostęp: listopad 2019]
75. FDA. Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [dostęp: listopad 2019]
76. Treatment-free Analyses in Oncology: Rationale and Clinical Utility. Materiały od klienta.
77. Ferrara, R., Pilotto, S., Caccese, M., Grizzi, G., Sperduti, I., Giannarelli, D., ... & Bria, E. (2018). Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology?. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 13), S1564.
78. Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C., ... & Humphrey, R. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical cancer research*, 15(23), 7412-7420.
79. Richardson, P., Roy, A., Acharyya, S., Panneerselvam, A., Mendelson, E., Günther, A., ... & Einsele, H. (2017). Treatment-free interval as a metric of patient experience and a health outcome of value for advanced multiple myeloma: the case for the histone deacetylase inhibitor panobinostat, a next-generation novel agent. *Expert review of hematology*, 10(10), 933-939.
80. Tarhini A, et al. *Immunotherapy* 2019;11:283–295. 3. McDermott DF, et al. Poster
81. Acaster, S., Gaugris, S., Velikova, G., Yong, K., & Lloyd, A. J. (2013). Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Supportive Care in Cancer*, 21(2), 599-607.
82. Schnipper, L. E., Davidson, N. E., Wollins, D. S., Blayney, D. W., Dicker, A. P., Ganz, P. A., ... & Mulvey, T. (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2925-2934.
83. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
84. Charakterystyka produktu Leczniczego Yervoy® (http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf) [dostęp: listopad 2019]
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf [dostęp: listopad 2019]
86. Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, dostępny na stronie www.bip.mz.gov.pl [dostęp: listopad 2019]
87. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> [dostęp: styczeń 2020]
88. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 28;4(127):127ra37.
89. Carlino, M. S., & Long, G. V. (2016). Ipilimumab combined with nivolumab: a standard of care for the treatment of advanced melanoma?. *Clinical Cancer Research*, 22(16), 3992-3998.
90. Maciej Grzywnowicz. Receptor programowanej śmierci PD-1 oraz jego ligand PD-L1 jako potencjalne cele w terapii nowotworów. http://www.rsi2004.lubelskie.pl/doc/sty7/art/Grzywnowicz_Maciej_art.pdf [dostęp: listopad 2019]
91. Strategia walki z rakiem w Polsce 2015-2024. 10 czerwca 2014. <http://www.walkazrakiem.pl/aktualnosci/strategia-walki-z-rakiem-w-polsce-2015-2024> [dostęp: listopad 2019]

92. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-144.
93. Narodowy Fundusz Zdrowia <http://slovníki.nfz.gov.pl/ICD9/SlovníkPrimary/2424> [dostęp: listopad 2019]
94. Krawczyk P., Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onk. Prak. Klin.* 2015 ; 11, 2 :76-86.
95. Wępień K. Lemański T. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2012. Praca niepublikowana, oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach zlecenia 054/2012.
96. [REDACTED]
97. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/AWA/67_AWA_OT_4331_10_2019_Braftovi_Mektovi_2.05.2019_BIP.pdf [dostęp: grudzień 2019]
98. Pan Canadian Oncology Drugs Review. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for metastatic Melanoma.
99. Moser J., Wei G., Colonna S. et al. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, October 2019.
100. [REDACTED]
101. Marszałek D., Jakubczyk M., Wrona W., Niewada M.: „Leczenie czerniaka w Polsce. Krok od standardów terapeutycznych”. styczeń 2020
102. <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp 05.09.2019 r.]
103. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2018-roku,273,6.html> [dostęp 05.09.2019 r.]
104. <https://wynagrodzenia.pl/kalkulator-wynagrodzen> [dostęp 05.09.2019 r.]
105. <https://samozatrudnienie.kalkulator-plac.eu/ilosc-dni-roboczych-wymiar-czasu-pracy-2018> [dostęp 05.09.2019 r.]
106. <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp 05.09.2019 r.]
107. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp styczeń 2020]
108. [REDACTED]
109. Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab, Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
110. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Article was published on September 28, 2019, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
111. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012 Jul 9;10:85. doi: 10.1186/1479-5876-10-85.
112. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1239-46. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327. Epub 2011 Feb 22.
113. Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012r, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/SRP/U_32_382_121126_stanowisko_131_Zelboraf_240mg.pdf.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek pacjentów z danym umiejscowieniem czerniaka według danych literaturowych [5, 6]	7
Tabela 2. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/IUAC (8. Edycja UICC - 2018) – kategorie stopni zaawansowania [15, 15, 17].....	12
Tabela 3. Odsetek pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy czerniaka skóry	15
Tabela 4. Odsetek pacjentów według występowania przerzutów u nowo zdiagnozowanych chorych na czerniaka pozaskórnego błony śluzowej	16
Tabela 5. Chorobowość czerniaka skóry w Polsce w 2012 roku [21]	17
Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.48, B.59, B.72 w latach 2017-2018 [107]	17
Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.....	19
Tabela 8. Przeżycie 5-letnie [15].....	20
Tabela 9. Skala sprawności ECOG (na podstawie [4]).....	22
Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej [15, 27, 28, 29]	30
Tabela 11. Porównanie immunologicznych punktów kontroli: PD-1 vs CTLA-4 [94]	36
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) [2, 84]	37
Tabela 13. Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [2]	38
Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® lub Opdivo® w skojarzeniu z Yervoy® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [2]	38
Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) [85].	51
Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	56
Tabela 17. Definicje kategorii rekomendacji dla NCCN [27].	58
Tabela 18. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Keytruda® (pembrolizumab)	58

10. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF ([REDACTED])	23
Wykres 2. Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka bez mutacji BRAF ([REDACTED])	23
Wykres 3. Odsetki pacjentów otrzymujących badany lek, wymagających zastosowania kolejnej linii leczenia i wolnych od terapii wśród pacjentów pozostających przy życiu po 5 latach, <i>Larkin 2019</i> [110]	28
Wykres 4. Skuteczność terapii czerniaka	28
Wykres 5. Status refundacyjny w Polsce leków zarejestrowanych w leczeniu czerniaka [101]	46