

Tebentafusp (Kimmtrak[®])
w leczeniu dorosłych chorych
z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym
czerniakiem błony naczyniowej oka

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2026

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Etiologia i patogenezę	15
2.1.2 Klasyfikacja	16
2.1.3 Rozpoznawanie	19
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	27
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	34
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	40
2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej	49
3 Interwencja	54
3.1 Dane produktu	55
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	56
3.1.2 Przeciwwskazania	57
3.1.3 Przedawkowanie.....	57
3.1.4 Działania niepożądane	57
3.2 Status refundacyjny w Polsce	60
3.2.1 Warunki refundacji.....	60
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	65
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	66
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	67
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	70
4 Komparatory	71
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	71
4.2 Charakterystyka komparatorów	73
4.2.1 Dakarbazyna	73
4.2.1.1 Przeciwwskazania.....	75
4.2.1.2 Przedawkowanie	76
4.2.1.3 Działania niepożądane	76
5 Efekty zdrowotne.....	79
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	81
6 Podsumowanie	82

7	Aneks	84
7.1	Program lekowy „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”	84
7.2	Refundowane technologie medyczne	92
7.3	Badanie ankietowe	96
7.4	Badanie ankietowe - afiliacje ekspertów	101
7.5	Paklitaksel	102
7.5.1	Status rejestracyjny komparatora	102
7.5.2	Przeciwwskazania	103
7.5.3	Przedawkowanie	103
7.5.4	Działania niepożądane	103
	Spis rysunków	108
	Spis tabel	109
	Bibliografia	111

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
BRAF	ang. <i>brain rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
CCA	<i>Cancer Care Alberta</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DCR	współczynnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EADO	<i>European Association of Dermato-Oncology</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EQ-5D	5-wymiarowy, 5-poziomowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HLA	ludzki antygen leukocytarny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMCgp100	wcześniejsze określenie tebentafuspu
KMO	Krajowy Ośrodek Monitorujący
MAX	wariant maksymalny
MEK	kinaza aktywowana mitogenami
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-1	programowana śmierć komórki
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PL	program lekowy
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UM	czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Czerniak błony naczyniowej oka jest rzadkim typem nowotworu, zagrażającym życiu, wywodzącym się z unaczynionych struktur wewnątrz oka (tęczówki, naczyniówki lub ciała rzęskowego). Różni się biologicznie od czerniaka skóry – jest chorobą o odmiennych cechach fizjologicznych, genetycznych i epidemiologicznych. Ponadto odznacza się gorszym rokowaniem. U około 47% pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.

Klasyfikacja histologiczna Callendera dla czerniaka błony naczyniowej oka zidentyfikowała cztery różne typy komórek w kolejności od najlepszego do najgorszego rokowania. Klasyfikację zaawansowania klinicznego wg TNM (ang. *Tumor-Node-Metastasis*), umożliwiającą określenie stopnia zaawansowania choroby – wysokość i największa średnica podstawy guza to dwie cechy niezbędne do prawidłowej oceny stopnia zaawansowania klinicznego.

Czerniak błony naczyniowej oka rozwija się na podłożu zmian barwnikowych lub jako transformacja nowotworowa *de novo*. Do czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór należą: rasa biała, jasny kolor oczu, starszy wiek, jasna karnacja, nadmierne opalanie.

Niezwykle ważne jest szybkie postępowanie (w tym obserwacja) zmian melanocytowych błony naczyniowej oka, w tym małych, płaskich zmian, ponieważ UM jest to poważny/złożony stan oka, który zagraża zarówno całkowitej utracie wzroku, jak i życiu. Każde opóźnienie w leczeniu znacząco zwiększa ryzyko progresji choroby, co może skutkować koniecznością enukleacji oraz wiązać się z ryzykiem wystąpienia przerzutów, zagrażających życiu pacjenta. Ponadto, jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność jest wielkość guza w momencie rozpoznania.

Ponieważ nowotwory oka występują stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów nie ma powszechnie zalecanych badań przesiewowych w ich kierunku. W celu wczesnego wykrycia należy przeprowadzać regularne badania oczu, szczególnie u osób będących w grupie ryzyka występowania nowotworów oka. Dokładne badanie przeprowadzone przez doświadczonego klinicystę jest najważniejszą metodą diagnostyczną dla czerniaka błony naczyniowej oka.

Czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem wewnątrzgałkowym, co oznacza, że rośnie niepostrzeżenie (bezobjawowo), zanim pojawi się jakakolwiek widoczna zewnętrzna zmiana. Objawy mogą zostać zapoczątkowane przez częściowe odwarstwienie siatkówki (przy dużym zaawansowaniu niekiedy pojawia się jaskra wtórna zamkniętego kąta). Objawy przedmiotowe i podmiotowe są podobne we wszystkich rodzajach nowotworów oka. Pojawienie się objawów jest spowodowane rozrostem guza i oddziaływaniem na sąsiednie

struktury. Pomimo skutecznego leczenia guza pierwotnego (kontroli choroby lokalnej za pomocą chirurgii lub radioterapii), nawet u 50% pacjentów z UM rozwiną się przerzuty. Kiedy u pacjentów pojawiają się przerzuty kliniczne, wątroba jest pierwszym zajęтым miejscem w ponad 90% z nich.

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Przeżycie szybko maleje wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby. Rozwinięcie choroby przerzutowej prowadzi do bardzo złego rokowania i mediany przeżycia całkowitego od 6 do 12-13 miesięcy, bez znaczącej poprawy w ciągu ostatnich 30 lat. Jedynie 8% chorych z przerzutami przeżywa 2 lata.

Zapadalność na czerniaka błony naczyniowej oka wynosi 5-10 na 1 mln na rok – jest to zatem choroba rzadka. Czerniak błony naczyniowej oka jest diagnozowany głównie w starszym wieku, ze stopniowo rosnącym, specyficznym dla wieku wskaźnikiem zachorowalności, który osiąga szczyt w wieku około 70 lat.

Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka z przerzutami mają niższą jakość życia i częściej występują zaburzenia zdrowia psychicznego, w tym lęk i depresja.

Na ogół raka błony naczyniowej oka leczy się chirurgicznie, stosuje radioterapię lub obie metody. Bardzo istotne jest też niedopuszczenie do rozsiewu nowotworowego do innych narządów. Nie ma standardowego leczenia onkologicznego dla pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej z przerzutami a leczenie ma charakter eksperymentalny (przetestowane dotychczas terapie systemowe nie wykazały żadnej poprawy przeżycia całkowitego w chorobie przerzutowej) – wytyczne kliniczne zalecają udział w badaniach klinicznych. Leki stosowane w czerniaku skóry słabo działają w czerniaku błony naczyniowej. Aktywność immunoterapii i chemioterapii jest ograniczona.

Wyjątek stanowi tebentafusp, którego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3 IMCgp100-202, w porównaniu z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną. Populację badaną stanowili dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, wcześniej nieleczonym. Tebentafusp jest pierwszą terapią, która wykazuje znaczącą i klinicznie istotną poprawę w zakresie całkowitego przeżycia, a także może wydłużyć czas przeżycia bez progresji choroby. Tebentafusp ma przewidywalny, przemijający i możliwy do opanowania profil zdarzeń niepożądanych. W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 tebentafusp został zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.

Tebentafusp otrzymał status przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierocznego przez

FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

W przypadku wycofania leku z refundacji wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują przywrócenie programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”, w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, w ramach nowej grupy limitowej, takiej jak poprzednio.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie raportu AOTMiT, danych literaturowych i badania ankietowego skierowanego do ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka błony naczyniowej w Polsce na 180 oraz alternatywnie na ■ chorych rocznie.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapię** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk terapii” został potwierdzony przez ekspertów klinicznych.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo)
Interwencja (I)	Tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji choroby (PFS), - najlepsza odpowiedź całkowita (BOR): - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR)), - choroba stabilna (SD), - progresja choroby (PD), - współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako CR lub PR, lub SD (choroba stabilna) ≥ 12 tyg., - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), - jakość życia; ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE; w tym stopnia ≥ 3.) - łącznie i poszczególne; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania łącznie; - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) łącznie; - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) łącznie.
Typ badań (S)	- efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, - opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); sTEAE - ciężkie TEAE (ang. *serious TEAE*).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych, ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania tebentafuspu w docelowej populacji chorych:

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

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

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

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

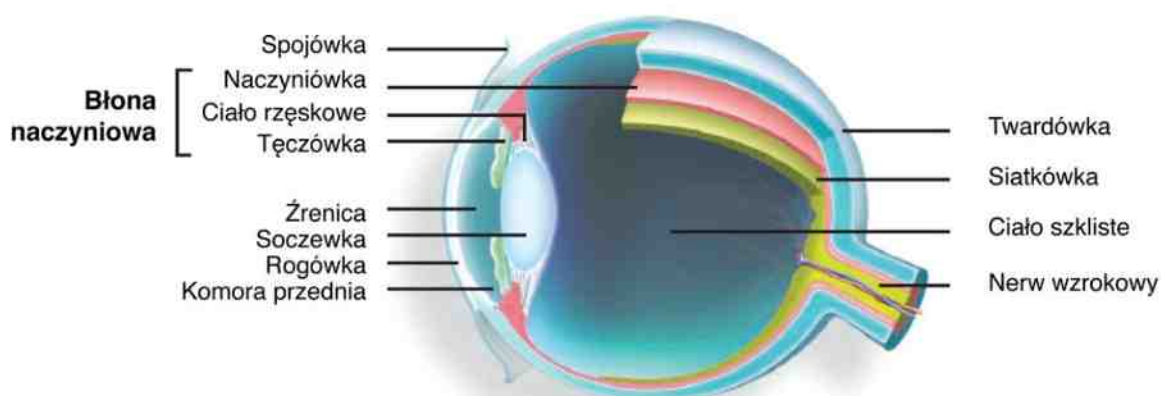
Czerniak jest stosunkowo rzadkim nowotworem wywodzącym się z melanocytów zlokalizowanych w różnych lokalizacjach anatomicznych, w tym skóry, błony śluzowej, okolic oka. Czerniak oka jest najczęstszym pierwotnym (najczęstsze są przerzuty raka do błony naczyniowej) nowotworem złośliwym gałki ocznej (ICD-10 C69) u dorosłych, stanowiącym ok. 5-10% wszystkich przypadków czerniaka (UMCURE 2020, Interna MP, CCA 2021).

Czerniak oka (ang. *ocular melanoma*, OM) najczęściej rozwija się w komórkach środkowej warstwy oka (błony naczyniowej; czerniak błony naczyniowej oka stanowi ok. 85% OM; Carvalaj 2017). Błone naczyniową tradycyjnie dzieli się na trzy obszary (w kolejności od przodu do tyłu): tęczówkę, ciało rzęskowe i naczyniówkę, z których każdy może być dotknięty czerniakiem oka (najczęściej naczyniówka - 75-80%, rzadziej ciało rzęskowe i najrzadziej tęczówka; UMCURE 2020, MayoClinic, NCCN 2026). Czerniak oka może również wystąpić na zewnętrznej warstwie przedniej części oka (spojówce), w oczodole otaczającym gałkę oczną i na powiece, chociaż tego typu czerniaki oka są bardzo rzadkie (MayoClinic).

Wnioskowane wskazanie dotyczy czerniaka błony naczyniowej oka (UM), tj. naczyniówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4).

Czerniak błony naczyniowej oka różni się biologicznie od czerniaka skóry – jest chorobą o odmiennych cechach fizjologicznych, genetycznych i epidemiologicznych (NICE final scope) – patrz niżej.

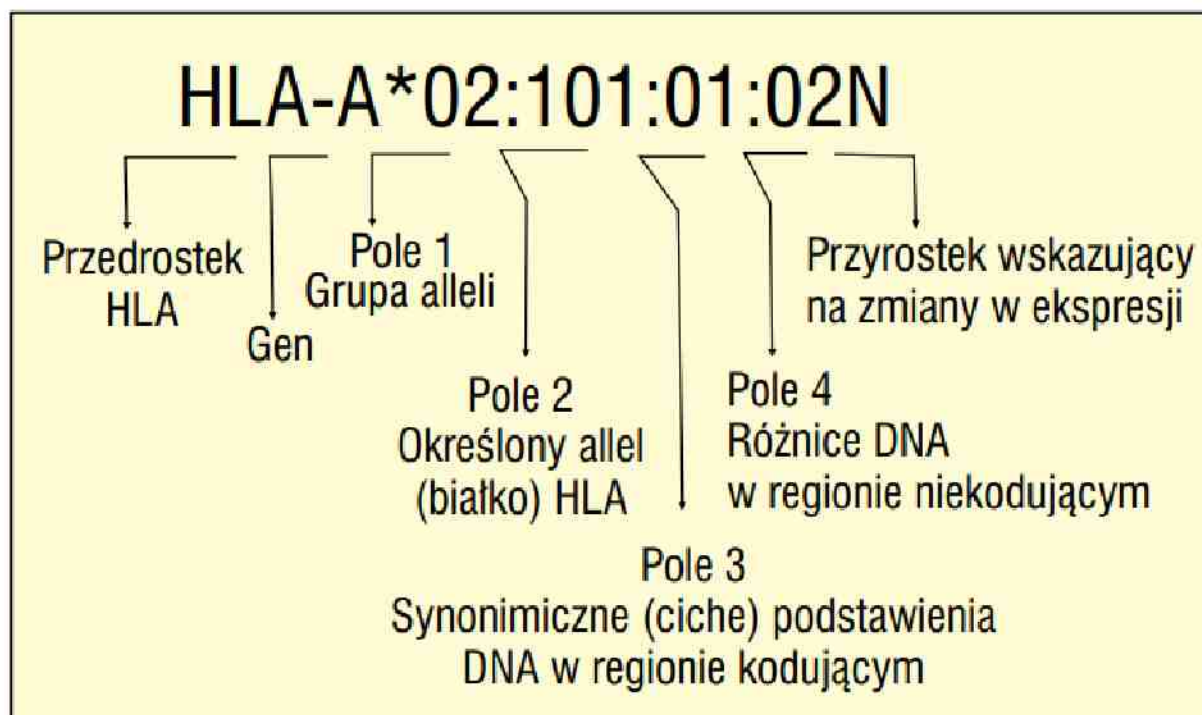
Rys. 1. Budowa oka (UMCURE 2020).



© Sylvie Dessert

Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) to antygeny zgodności tkankowej zapewniających integralność organizmu. Zasady nazewnictwa antygenów HLA przedstawiono na poniższym rys. HLA-A*02:01 jest określonym allelem w serotypie A*02 ludzkiego antygeny leukocytarnego w grupie serotypów HLA-A (Wiktorowicz 2018). Ma on znaczenie w mechanizmie działania leku tebentafusp.

Rys. 2. Zasady nazewnictwa antygenów HLA (Wiktorowicz 2018).



Każdy allel HLA ma unikatowy numer, zapisany w postaci czterech zestawów cyfr (tzw. pól) oddzielonych dwukropkami. Pola 3 i 4 nie muszą być używane w nazwie, jeśli brak synonimicznych podstawień w DNA lub różnic w regionie niekodującym. Dla alleli klasy II po HLA podaje się 3 litery oznaczające gen (A dla łańcucha α i B dla β). Litery przyrostka oznaczają: N – „Null” brak ekspresji allelu, np. B * 15: 190N L – „Low” niska ekspresja powierzchniowa, np. A * 24: 02: 01: 02L S – „Secreted” cząsteczka wydzielnicza, nieulegająca ekspresji na powierzchni komórki, np. B * 44: 02: 01: 02S Q – „Questionable” niepewna (niepotwierdzona) ekspresja allelu.

Zróźnicowanie UM w stosunku do innych rodzajów czerniaka

UM odróżnia się wyraźnie od innych typów czerniaka w zakresie patofizjologii, patologii molekularnej i charakterystyki klinicznej. UM odnosi się bezpośrednio do wewnątrzgałkowego czerniaka i różni się od czerniaka skóry (ang. *cutaneous melanoma*, CM) pod względem genetycznym i patologicznym. Mimo że zarówno UM, jak i CM wywodzą się z melanocytów, patologicznie stanowią odmienne nowotwory o różnych cechach klinicznych i molekularnych, jak i różnych czynnikach ryzyka, genetyce i sposobach rozprzestrzeniania się przerzutów (Kooij 2019). Różnice między UM a CM widoczne są w podstawowych różnicach w odpowiedzi na leczenie zatwierdzone dla czerniaka (Nathan 2015, OMF). Odrębność UM od innych typów czerniaka została niedawno uznana przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA 2021). W poniższej tabeli przedstawiono porównanie biologicznej i klinicznej charakterystyki czerniaków do UM.

UM różni się od wszystkich rodzajów czerniaka ze względu na jego szczególny profil mutacji genetycznej, zwłaszcza w porównaniu do CM. Mutacje w obrębie BRAF i NRAS występują przeważnie w CM, natomiast w UM zazwyczaj obecne są mutacje w obrębie białek G (Shoushtari 2014). W przybliżeniu około 80% przypadków UM powstaje w wyniku mutacji wiodących in the G alpha pathway (w genach GNAQ, GNA11, PLCB4, lub CYSLTR2) (Chua 2017), z kolei mutacje w genie supresorowym guza BAP1 obecne są w ~40% przypadków (Koopmans 2014, Pandiani 2017).

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna czerniaka błony naczyniowej oka i innych rodzajów czerniaka.

Główne cechy	Czerniak błony naczyniowej oka	Czerniak spojówki	Czerniak skóry (Rodrigues 2019)	Czerniak błon śluzowych	Czerniak opon mózgowo-rdzeniowych
Lokalna inwazja z pierwotnego guza	Bardzo rzadko	Tak	Tak (Keung 2018)	Tak	Tak (rozprzestrzenianie w zakresie opon)
Rozprzestrzenianie się przerzutów	Układ krwionośny	Układ limfatyczny i krwionośny	Układ limfatyczny, a następnie krwionośny	Układ limfatyczny i krwionośny	Nie
Częste miejsca przerzutów	Wątroba (Nathan 2015)	Regionalne węzły chonne np. węzeł chłonny śróduszny lub szyjny	Regionalne węzły chłonne w zależności od pierwotnej lokalizacji guza	Gdziekolwiek, w zależności od pierwotnej lokalizacji guza	NA
Kolejne przerzuty	Kości i płuca	Gdziekolwiek ~	Gdziekolwiek ~	Gdziekolwiek-	NA
Naciekanie komórek układu immunologicznego	Nieobecne/bardzo słabe	Umiarkowane, w przedniej części raka ianwzyjnego	Rozległe		Nieznane
Wrażliwość na inhibitory punktów kontrolnych	Bardzo niska skuteczność	Tak	Wysokie odsetki odpowiedzi i długotrwałe korzyści dla anty-PD1 i anty-CTLA-4	Tak	Nie
Wrażliwość na terapie celowane	Brak	Kombinacje inhibitorów BRAF-MEK (Mor 2017)	Kombinacje inhibitorów BRAF-MEK	Inhibitory BRAF-MEK	Nie
Opcje terapeutyczne w chorobie przerzutowej	Inhibitory PD1 i CTLA-4 odpowiedź: 0-8% (Heppt 2019, Heppt 2017, Luke 2013, Maio	Inhibitory PD1 i CTLA-4* Inhibitory BRAF/MEK	Inhibitory PD1 i CTLA-4 Odpowiedź 58% (Postow 2015)	Inhibitory PD1 i CTLA-4 Odpowiedź 37% (D'Angelo 2017)	Operacja, radioterapia, chemioterapia (Xie

Główne cechy	Czerniak błony naczyniowej oka	Czerniak spojówki	Czerniak skóry (Rodrigues 2019)	Czerniak błon śluzowych	Czerniak opon mózgowo-rdzeniowych
	2013, Nathan 2015, Zimmer 2015) w połączeniu: 52-56% (Pelster 2021, Piulats 2021)		Inhibitory BRAF/MEK	Inhibitory BRAF/MEK Inhibitory KIT (nie autoryzowane)	2014, Hsieh 2015)
Przyczyna zgonu	Niewydolność wątroby	Nie dotyczy	Płuca i mózg (rozszkana choroba)	NA	OUN (local-regional)

na podstawie Rodrigues 2019 oraz Pandiani 2017; cechy współdzielone z UM oznaczono pogrubieniem; BRAF - ang. *brain rapidly accelerated fibrosarcoma*; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; CTLA-4 - antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T; MEK - kinaza aktywowana mitogenami; NA - dane jeszcze nie opublikowane; PD-1 - programowana śmierć komórki; # czerniaki skóry w obrębie naskórka włączone jako odniesienie, obejmujące czerniaka akralnego, czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, czerniaka guzkowego oraz czerniaka szerzącego się powierzchownie; * raportowane opisy przypadków.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Czerniak błony naczyniowej oka wywodzi się z melanocytów (komórek wyspecjalizowanych w wytwarzaniu melaniny, tj. barwnika, który chroni DNA komórek przed szkodliwym wpływem promieniowania słonecznego). Rozwija się na podłożu zmian barwnikowych lub jako transformacja nowotworowa *de novo*. Nieprawidłowości genetyczne w postaci mutacji zaburzają właściwe funkcjonowanie komórek, co skutkuje nowotworzeniem. Za proces ten odpowiedzialne są mutacje w wielu miejscach genomu, m.in.: ubytek całego chromosomu 3 bądź jego ramienia, mikrodelekcje długiego ramienia chromosomu 6,13 i 9, mutacje genu supresorowego p53 na krótkim ramieniu chromosomu 17 (Hevelke 2000, AOTMiT 2014).

Czerniak błony naczyniowej oka jest diagnozowany głównie w starszym wieku, ze stopniowo rosnącym, specyficznym dla wieku wskaźnikiem zachorowalności, który osiąga szczyt w wieku około 70 lat. Do czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór należą (NCI 2022, AOTMiT 2014):

- rasa biała (częstość występowania: rasa kaukaska - 19,2/ 1 mln, rasa żółta - 0,38/ 1 mln, rasa czarna - 0,31/ 1 mln);
- jasny kolor oczu (1,7-3 razy częściej u osób z jasną tęczówką (niebieską), niż z ciemnymi (brązowymi) tęczówkami);
- wiek (między 15, a 44 rokiem życia zapadalność wynosi 2,5 przypadków 1 mln/1 rok, powyżej 50 r.ż. występuje 21 przypadków na 1 mln/1 rok, zaś powyżej 65 r.ż. wzrasta już do 25 przypadków na 1ml/1rok);
- jasna karnacja;
- nadmierne opalanie.

Z uwagi na te czynniki ryzyka w licznych badaniach obserwacyjnych podjęto próbę zbadania związku między ekspozycją na światło słoneczne a ryzykiem czerniaka błony naczyniowej oka. Do tej pory badania te wykazały jedynie słabe powiązania lub przyniosły sprzeczne wyniki. Podobnie, nie ma spójnych dowodów na to, że zawodowa ekspozycja na światło UV lub inne czynniki jest czynnikiem ryzyka czerniaka błony naczyniowej (Singh 2005, Harris 2001, NCI 2021, UMCURE 2020).

Wśród czynników ryzyka wymieniane są również mutacje genetyczne i niektóre dziedziczne choroby skóry. Stan zwany zespołem znamion dysplastycznych (lub atypowych) może zwiększać ryzyko rozwoju czerniaka na skórze i w oku. Ponadto osoby z nieprawidłową pigmentacją skóry obejmującą powieki i sąsiednie tkanki oraz zwiększoną pigmentację błony naczyniowej oka - znaną jako melanocytoza oczna - mają również zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka oka (Mayoclinic).

W odniesieniu do ryzyka występowania guzów przerzutowych czynnikami ryzyka są: występowanie określonych pierwotnych nowotworów oraz płeć. U kobiet są to: rak sutka 80%, rak płuc 10%, ogniska nieznane 10% oraz inne typy nowotworów < 1%, a u mężczyzn to przed wszystkim nowotwory płuc 40-60%, nieznane ogniska pierwotne 25% oraz inne typy nowotworów 10% (AOTMiT 2014).

2.1.2 Klasyfikacja

Czerniak błony naczyniowej oka dotyczy trzech obszarów anatomicznych: tęczówki, ciała rzęskowego i naczyniówki.

Klasyfikacja histologiczna Callendera dla czerniaka błony naczyniowej oka zidentyfikowała cztery różne typy komórek w kolejności od najlepszego do najgorszego rokowania: komórki wrzecionowate A (smukłe jądra i brak widocznych jąderek); komórki wrzecionowate B (większe jądra i wyraźne jąderka); komórki pośrednie (podobne, ale mniejsze niż komórki nabłonkowate); oraz komórki nabłonkowate (większe wielokątne komórki z jednym lub większą liczbą wystających jąderek). Czerniak błony naczyniowej typu mieszanego (tj. nabłonkowy i wrzecionowaty) jest najczęstszym podtypem histologicznym czerniaka błony naczyniowej oka i ma pośrednie rokowanie (CCA 2021). W poniższej tabeli przedstawiono ocenę histopatologiczną (budowy histologicznej, ang. *grading*, cecha G).

Tab. 3. Ocena budowy histologicznej - typ histopatologiczny nowotworu (NCCN 2026, Hrycza 2022, MP TNM).

Cecha	Charakterystyka
G - budowa histologiczna	
GX	nie można ocenić budowy histologicznej
G1	czerniak wrzecionowatokomórkowy (>90% komórek wrzecionowatych)
G2*	czerniak z komórek mieszanych (>10% komórek nabłonkowatych i <90% komórek wrzecionowatych)
G3*	czerniak nabłonkowatokomórkowy (>90% komórek nabłonkowatych)

* w związku z brakiem ogólnej zgodnym dotyczącej odsetka komórek nabłonkowatych pozwalającego na klasyfikację do G2 lub G3, część patologów ocznych obecnie łączy te stopnie w czerniaka niewrzecionowatokomórkowego (tj. z wykrytymi komórkami nabłonkowatymi - w przeciwieństwie do G1, gdzie brak jest komórek nabłonkowatych).

Klasyfikację zaawansowania klinicznego wg TNM (ang. *Tumor-Node-Metastasis*), umożliwiającą określenie stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem wielkości guza pierwotnego (osobno dla czerniaka tęczówki oraz dla czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki – guzy o objętości <50% zlokalizowanej w tęczówce należy kwalifikować według klasyfikacji cechy T dla czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki), stanu regionalnych węzłów chłonnych oraz ewentualnej obecności przerzutów odległych, przedstawiono w poniższej tabeli. Do określenia cechy T w przypadku czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki konieczne jest wcześniejsze zakwalifikowanie guza do odpowiedniej kategorii wielkości na podstawie wysokości oraz największej średnicy podstawy guza (NCCN 2026, Hrycza 2022, Interna MP; patrz rys. poniżej).

Wysokość i największa średnica podstawy guza to dwie cechy niezbędne do prawidłowej oceny stopnia zaawansowania klinicznego. W każdym przypadku zaleca się gromadzenie informacji na temat następujących, istotnych klinicznie czynników rokowniczych: wysokość oraz największa średnica podstawy guza, zaburzenia chromosomalne, profil ekspresji genów, wskaźnik mitotyczny na 40 pól widzenia pod dużym powiększeniem mikroskopu (ang. *high power field*, HPF), średni rozmiar 10 największych jąder komórek guza, a także obecność nacieku limfocytów i makrofagów, typ unaczynienia i gęstość sieci naczyniowej tkanki czerniaka. Zaleca się także wykonywanie takich badań jak pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomograph*, PET), tomografia komputerowa (TK) oraz angiografia z zielenią indocyjaninową (MP TNM).

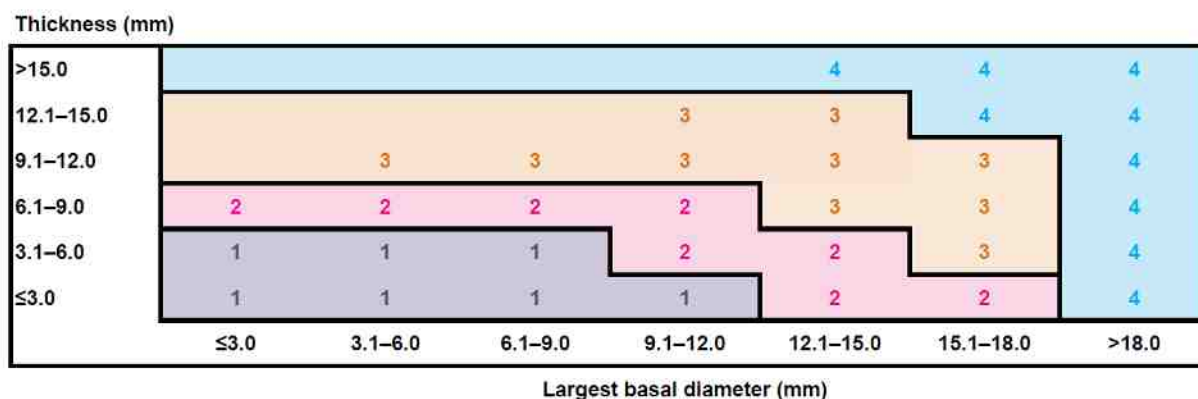
Tab. 4. Klasyfikacja TNM czerniaka błony naczyniowej oka – edycja 8, 2017 (NCCN 2026, Hrycza 2022, MP TNM).

Cecha	Charakterystyka
T - guz pierwotny nowotworu	
TX	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tęczówka	
T1	guz ograniczony do tęczówki
T1a	guz ograniczony do tęczówki, obejmujący nie więcej niż 3 godziny zegarowe
T1b	guz ograniczony do tęczówki obejmujący więcej niż 3 godziny zegarowe
T1c	guz ograniczony do tęczówki z jaskrą wtórną
T2	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę
T2a	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe bez jaskry wtórnej
T2b	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i naczyniówkę bez jaskry wtórnej
T2c	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z jaskrą wtórną
T3	guz tęczówki obejmujący ciało rzęskowe i/lub naczyniówkę z naciekiem twardówki
T4	czerniak z naciekiem zewnątrzgałkowym
T4a	naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o średnicy nie większej niż 5 mm
T4b	naciek zewnątrzgałkowy czerniaka tęczówki o średnicy przekraczającej 5 mm
ciało rzęskowe i naczyniówka	
T1	guz pierwszej kategorii wielkości*
T1a	guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T1b	guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego

Cecha	Charakterystyka
T1c	guz pierwszej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T1d	guz pierwszej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T2	guz drugiej kategorii wielkości
T2a	guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T2b	guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T2c	guz drugiej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T2d	guz drugiej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T3	guz trzeciej kategorii wielkości
T3a	guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T3b	guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T3c	guz trzeciej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T3d	guz trzeciej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T4	guz czwartej kategorii wielkości
T4a	guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego i nacieku pozagałkowego
T4b	guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego
T4c	guz czwartej kategorii wielkości bez zajęcia ciała rzęskowego, ale z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T4d	guz czwartej kategorii wielkości z zajęciem ciała rzęskowego i z naciekiem pozagałkowym nie większym niż 5 mm średnicy
T4e	guz dowolnej kategorii z naciekiem pozagałkowym większym niż 5 mm średnicy
N - regionalne węzły chłonne	
NX	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub depozyty nowotworowe w oczodole
N1a	przerzuty do jednego lub więcej regionalnych węzłów chłonnych
N1b	depozyty nowotworowe w oczodole bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
M1 - przerzuty odległe	
M0	nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych
M1	przerzuty odległe
M1a	średnica największego przerzutu odległego nie przekracza 3 cm
M1b	średnica największego przerzutu zawiera się między 3,1 a 8 cm
M1c	średnica największego przerzutu przekracza 8 cm

* Do określenia cechy T w przypadku czerniaka ciała rzęskowego i naczyniówki konieczne jest wcześniejsze zakwalifikowanie guza do odpowiedniej kategorii wielkości na podstawie wysokości (ang. *thickness*) oraz największej średnicy podstawy guza (patrz rys. poniżej).

Rys. 3. Kategoria wielkości czerniaka ciała rzęskowego i naczyńiówki na podstawie wysokości oraz największej średnicy podstawy guza (NCCN 2026).



Stopień zaawansowania nowotworu na podstawie klasyfikacji TNM przedstawiono w poniższej tabeli. Czerniak błony naczyniowej oka ma 2 różne stadia chorobowe. Stadia od 1 do 3 to nowotwór ograniczony do oka (choroba pierwotna), a stadium 4 to rozprzestrzenienie się na odległe narządy (przerzuty) (NICE final scope).

Tab. 5. Stopień zaawansowania nowotworu na podstawie klasyfikacji TNM (NCCN 2026).

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b-d	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIIA	T2c-d	N0	M0
	T3b-c	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-c	N0	M0
IIIV	T4d-e	N0	M0
IV	każde T	N1	M0
	każde T	każde N	M1a-c

2.1.3 Rozpoznawanie

Niezwykle ważne jest szybkie postępowanie (w tym obserwacja) zmian melanocytowych błony naczyniowej oka, w tym małych, płaskich zmian, ponieważ UM jest to poważny/złożony stan oka, który zagraża zarówno całkowitej utracie wzroku, jak i życiu. Każde opóźnienie w leczeniu znacząco zwiększa ryzyko progresji choroby, co może skutkować koniecznością enukleacji oraz wiązać się z ryzykiem wystąpienia przerzutów, zagrażających życiu pacjenta (CCA 2021). Ponadto, jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność jest wielkość guza w momencie rozpoznania. Aby więc poprawić rokowania pacjentów, konieczne jest wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie nowotworu (Walczyk 2009, Krantz 2017).

Wzrost guza w początkowym okresie rozwoju czerniaka gałki ocznej przebiega zwykle bezobjawowo. Na tym etapie choroby może on być rozpoznany przypadkowo podczas badania wziernikowego. Nowotwór najczęściej przyjmuje postać ubarwionej lub bezbarwnikowej, uwypuklonej masy rosnącej w kierunku ciała szklistego. Charakterystyczne jest pomarańczowe nakrapianie na powierzchni guza. Rozlana, płaska forma czerniaka - rzadsza, o gorszym rokowaniu, nieznacznie unosi nabłonek barwnikowy i często nacieka twardówkę (Walczyk 2009, AOTMiT 2014).

Większość (65-76%) pierwotnych czerniaków naczyniówki i ciała rzęskowego jest diagnozowana i początkowo leczona, gdy LBD (największa średnica podstawowa, ang. *largest basal diameter*) jest znacznie większe niż 3,0 mm (Rantala 2022).

Ponieważ nowotwory oka występują stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów nie ma powszechnie zalecanych badań przesiewowych w ich kierunku. W celu wczesnego wykrycia należy przeprowadzać regularne badania oczu, szczególnie u osób będących w grupie ryzyka występowania nowotworów oka (AOTMiT 2014).

Nowotwory oka diagnozowane są poprzez rozpoznanie najpopularniejszych symptomów ich występowania, takich jak problemy z widzeniem, utrata w polu widzenia, występowanie rosnących zmian na tęczówce czy też zmiany pozycji gałki ocznej w oczodole (AOTMiT 2014). UM często wykrywa się podczas rutynowego badania wzroku u optometrysty (NICE final scope). Dokładne badanie przeprowadzone przez doświadczonego klinicystę pozostaje najważniejszą metodą diagnostyczną dla czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej (UMCURE 2020, NCI 2022).

Bardzo trudno jest odróżnić małego czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej od znamienia. Rutynowe badanie znamienia pozwala na ocenę jego ewentualnego wzrostu (UMCURE 2020, NCI 2022). Powszechna diagnostyka różnicowa czerniaka błony naczyniowej oka obejmuje zmiany takie jak: znamię, neowaskularne („mokre”) zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki, ograniczony naczynek naczyniówki, krwotoczne odwarstwienie naczyniówki lub siatkówki, melanocytoma, przerzuty do oka z innego miejsca i kostniak naczyniówki (CCA 2021).

Cechy kliniczne przydatne w identyfikacji czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej to (UMCURE 2020, NCI 2022):

- grubość zmiany przekraczająca 2 mm;
- obecność płynu podsiatkówkowego;
- występowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących wzroku;
- na powierzchni guza obecny pomarańczowy barwnik;
- margines nowotworu stykający z tarczą nerwu wzrokowego.

W diagnostyce czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej duże znaczenie mają następujące badania (UMCURE 2020):

- badanie okulistyczne;
- badanie USG oka;

- angiografia indocyjaninowa lub angiografia fluoresceinowa (badanie to pozwala na ocenę naczyń krwionośnych przy użyciu barwnika, umożliwia lekarzowi lepsze poznanie cech nowotworu);
- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (jest stosowana rzadko, ponieważ wyżej wymienione metody zwykle wystarczają do postawienia rozpoznania, pozwala jednak na określenie stadium nowotworu i ryzyka przerzutów na podstawie badań genetycznych pobranych próbek);
- badanie informacji genetycznej w komórkach (badanie cytogenetyczne; pomaga lekarzowi ocenić prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu lub jego rozsiewu; obecnie wynik badania często nie ma bezpośredniego wpływu na sposób leczenia nowotworu oka, ale informacja ta ma kluczowe znaczenie dla oceny ryzyka nawrotu choroby w przyszłości);
- inne badania (mające na celu ogólną ocenę stanu zdrowia);
- USG lub obrazowanie wątroby metodą rezonansu magnetycznego (są to ważne badania ponieważ z czerniakiem błony naczyniowej gałki ocznej wiąże się ryzyko przerzutów do wątroby; nie zostało dotąd rozstrzygnięte, która metoda jest najlepsza - może to zależeć od ich szczegółowych parametrów i specjalizacji lekarza wykonującego badanie).

Szczegółowe badania zalecane w wytycznych polskich leczenia UM zebrano w poniższej tabeli (PTO 2022, KMO 2024). Właściwie przeprowadzone badanie przedmiotowe, podmiotowe i badania dodatkowe pozwolą ustalić prawidłowe rozpoznanie w 95% przypadków czerniaka (AOTMiT 2014).

Proces diagnozowania **przerzutowego** czerniaka błony naczyniowej oka dzieli się na (Rantala 2022):

- 1) badanie przesiewowe w kierunku przerzutów synchronicznych w momencie rozpoznania guza pierwotnego,
- 2) późniejszy nadzór w celu wczesnego wykrycia przerzutów metachronicznych w celu zwiększenia szans na aktywne leczenie,
- 3) potwierdzenie przerzutów, które są podejrzewane z powodu nieprawidłowych wyników badań przesiewowych lub obserwacji lub po pojawieniu się objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z przerzutami, oraz
- 4) określenie stopnia zaawansowania w celu określenia rozległości przerzutów.

Ponadto czerniak błony naczyniowej gałki ocznej wymaga różnicowania z przerzutami nowotworów o innej lokalizacji oraz ze znamionami barwnikowymi (zastosowanie ma reguła TFSOM; PTO 2022, KMO 2024).

Tab. 6. Badania diagnostyczne zalecane w wytycznych polskich leczenia UM (PTO 2022, KMO 2024).

Badania diagnostyczne zalecane w wytycznych polskich leczenia UM
1. Badanie okulistyczne przedniego odcinka gałki ocznej w lampie szczelinowej (III, 2A). 2. Badanie dna oka po poszerzeniu źrenicy (preferowana oftalmoskopia pośrednia) (III, 2A). 3. Badanie ultrasonograficzne (III, 2A): a) ultrabiomikroskopia - badanie ultrasonograficzne przedniego odcinka gałki ocznej, ciała rzęskowego oraz przedniej części naczyniówki, b) ultrasonografia tylnego odcinka gałki ocznej (stwierdzenie kształtu grzybiastego guza jest typową cechą czerniaka błony naczyniowej). 4. Optyczna koherentna tomografia (optical coherence tomography - OCT) (III, 2A). 5. Wykonanie fotografii obserwowanej zmiany w celu stwierdzenia ewentualnej progresji (III, 2A). 6. Gonioskopia - gdy zachodzi podejrzenie, że zmiana zajmuje lub dochodzi do kąta przesączania (III, 2A). 7. Diafanoskopia, czyli transiluminacja (uwidacznia podstawę guza) (III, 2A). 8. Badania dodatkowe (wykonywane w razie wątpliwości diagnostycznych) (III, 2B): a) angiografia fluoresceinowa, b) angiografia indocyjaninowa, c) tomografia komputerowa oczodołów, d) rezonans magnetyczny oczodołów, e) autofluorescencja [19]. 9. Biopsja guza, nadal jest kontrowersyjna ze względu na zwiększenie ryzyka uogólnionego rozsiewu oraz wysoki odsetek fałszywie negatywnych wyników (III, 2A)

III - Prospektywne badania kohortowe; 2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu; 2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął umiarkowany poziom konsensusu.

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej jest nowotworem wewnątrzgałkowym, co oznacza, że rośnie niepostrzeżenie, zanim pojawi się jakakolwiek widoczna zewnętrzna zmiana. Objawy mogą zostać zapoczątkowane przez częściowe odwarstwienie siatkówki (przy dużym zaawansowaniu niekiedy pojawia się jaskra wtórna zamkniętego kąta). Objawy przedmiotowe i podmiotowe są podobne we wszystkich rodzajach nowotworów oka i obejmują (UMCURE 2020):

- wrażenie migotania światła;
- plamki lub błyski w polu widzenia;

- niedowidzenie lub nieostre widzenie w jednym oku;
- zmiana wyglądu jednego oka, np.:
 - wypukła grudka lub plamka na tęczęwce lub w jej pobliżu;
 - wytrzeszcz jednego oka;
 - błada, wypukła grudka na powierzchni oka;
- częściowa lub całkowita utrata wzroku;
- ból odczuwany w oku lub dookoła oka (w przypadku nowotworu oka rzadko).

Nowotwór oka może również być przyczyną (UMCURE 2020):

- utraty widzenia obwodowego; chory ma zachowaną ostrość wzroku, ale może wystąpić zasłona z boku;
- zmiany dotyczącej ciemnej plamki na wybarwionej części oka (tęczęwce), która z czasem ulega powiększeniu;
- podrażnienia i zaczerwienienia oka lub przewlekłego stanu zapalnego spojówek.

Ból występuje rzadko, o ile nie doszło do rozprzestrzenienia się raka poza oko lub wzrostu ciśnienia śródgałkowego (UMCURE 2020).

Łagodne zmiany barwnikowe oka, takie jak duże znamiona w błonie naczyniowej mogą stanowić czynnik ryzyka i powinny być rutynowo kontrolowane (UMCURE 2020).

Przebieg naturalny i powikłania

Wzrost guza w początkowym okresie rozwoju czerniaka gałki ocznej przebiega zwykle bezobjawowo (AOTMiT 2014). Większość czerniaków błony naczyniowej oka jest wykrywana w stadium miejscowym (jedynie <3% z przerzutami; NCCN 2026). Pojawienie się objawów jest spowodowane rozrostem guza i oddziaływaniem na sąsiednie struktury. Do objawów tych można zaliczyć: zaburzenia widzenia w postaci ograniczenia pola widzenia, za co odpowiedzialne jest sama masa guza i wtórne odwarstwienie siatkówki lub odłączenie naczyniówki, wtórna jaskra zamkniętego kąta, rubeoza tęczęwki, samoistne krwawienie do przestrzeni podsiatkówkowej i ciała szklanego, wysięk zapalny w komorze tylnej. W zaawansowanych stadiach może dojść do nacieczenia twardówki i przejścia guza przez ścianę gałki ocznej. Guzy o wymiarach: średnica podstawy - 3 mm, grubość - 1,5 mm, mogą już być przyczyną odległych przerzutów drogą krwi do wątroby, rzadziej do płuc i węzłów chłonnych jamy brzusznej i pachowych (Walczyk 2009, AOTMiT 2014).

Ryzyko przerzutów różni się w zależności od stadium w momencie prezentacji, przy 5-letnim ryzyku przerzutów w zakresie od 3% do 5% dla stadium I do 44% lub więcej dla stadium III (NCCN 2026). Kiedy u pacjentów pojawiają się przerzuty kliniczne, wątroba jest pierwszym zajęтым miejscem w ponad 90% z nich (UM wykazuje tropizm do wątroby w przeciwieństwie do większości innych nowotworów, które wykazują tropizm w kierunku płuc). Chociaż 89% czerniaków błony naczyniowej rozsiewa się do wątroby, około 10% nie wykazuje tej preferencji do początkowego rozprzestrzeniania się w wątrobie i zamiast tego dają przerzuty do wielu różnych narządów, oszczędzając wątrobę u około 10% pacjentów (Rantala 2022)

Czerniak błony naczyniowej oka daje przerzuty krwiotopochodne do wątroby przez tętnicę wątrobową i częściowo przez tętnicę śledzionową, która zaopatruje śledzionę, a następnie

splywa do żyły wrotnej przez żyłę śledzionową. Następnie sugeruje się występowanie dwóch wzorców wzrostu w wątrobie: naciekowy wzorec wzrostu w zdecydowanej większości przypadków i guzkowaty wzorec wzrostu w pozostałych. We wzorcu naciekającym pojedyncze komórki czerniaka błony naczyniowej oka najpierw tworzą mikroprzerzuty w przestrzeniach zatokowych wątroby, a następnie rozszerzają się, niszcząc sąsiednie hepatocyty i tworząc makroprzerzuty, które zostają otoczone przez macierz kolagenową. We wzorze guzkowym komórki czerniaka błony naczyniowej oka najpierw agregują w sąsiedztwie żyłek wrotnych, a następnie rosną, aby zniszczyć sąsiednie hepatocyty i utworzyć guzki beznaczyniowe; potem rozszerzają się, aby rosnąć w większe unaczynione makroprzerzuty. Histopatologicznie, przerzuty do wątroby czerniaka błony naczyniowej oka dzielą się na trzy wzorce wzrostu w zależności od granicy przerzutu z przylegającym prawidłowym miąższem wątroby. Desmoplastyczny wzorec wzrostu charakteryzuje się włóknistą tkanką na obrzeżach przerzutu, pchający (najrzadszy) wzorec wzrostu poprzez ucisk sąsiednich hepatocytów a wzorec wzrostu zamiany (najczęstszy) przez wzrost naciekowy między hepatocytami bez zmian architektonicznych (Rantala 2022).

Każdy rodzaj radioterapii guzów wewnątrzgałkowych niesie ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych (Romanowska-Dixon 2016). Najczęstszymi powikłaniami po radioterapii (Ru-106, I-125 oraz terapii protonowej) czerniaka naczyniówki są: zaćma, popromienna, retinopatia i makulopatia, neuropatia, rubeoza tęczówki (jaskra neowaskularna), zespół suchego oka, odwarstwienie siatkówki, krwawienia na powierzchni guza, krwawienie do komory ciała szklстого. Rzadziej występuje stan zapalny wnętrza gałki ocznej, błony proliferacyjne i zanik gałki ocznej. Po leczeniu dużych i ogromnych czerniaków naczyniówki może wystąpić zespół toksycznego guza. Zapobiegać mu można stosując endoresekcję czerniaka po napromienianiu. Zabieg powinien być wykonany do 2 miesięcy od napromieniania, ponieważ później guz przerasta tkanką łączną i staje się twardy, jego wycięcie podczas pars plana witrektomii jest trudniejsze i obciążone większym ryzykiem krwawienia i innych powikłań (Romanowska-Dixon 2017).

Rokowanie

Rokowanie UM jest gorsze niż w przypadku czerniaka skóry (Interna MP; najgorsze rokowanie ma UM ciała rzęskowego, a najlepsze tęczówki; CCA 2021). Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta (AOTMiT 2014).

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest wielkość guza pierwotnego (największa średnica podstawy oraz wysokość). Guzy większe dają mniejsze szanse przeżycia. Zwiększenie wysokości guza o 1 mm powoduje wzrost ryzyka powstania przerzutów o 5% w ciągu 10 lat. Na podstawie oceny grubości (wysokości) dokonano podziału guzów na małe (small; 0-3 mm), średnie (medium; 3,1-8,0 mm) i duże (large; >8 mm). Śmiertelność 5-, 10- i 20-letnia wynosiła w poszczególnych grupach odpowiednio 6%, 12% i 20%, następnie 14%, 26% i 37% oraz w ostatniej grupie 35%, 49% i 67%. Kolejnym czynnikiem, który wpływa negatywnie na rokowanie, jest zajęcie przez guza ciała rzęskowego. W tym przypadku u 33% pacjentów pojawiają się przerzuty - w ciągu 10 lat obserwacji. Gdy nowotwór obejmuje tęczówkę, przerzuty pojawiają się u 7% chorych, a gdy obejmuje naczyniówkę - u 25% (PTO 2022, KMO 2024).

Czerniak tęczówki występuje rzadko i zwykle nie rozprzestrzenia się. 5-letni względny wskaźnik przeżycia osób z czerniakiem tęczówki wynosi ponad 95%. 5-letni względny

wskaźnik przeżycia w przypadku czerniaka naczyniówki (najczęstszy typ czerniaka wewnątrzgałkowego) wynosi 84% u osób z małym czerniakiem naczyniówki, 68% ze średnim i 47% z dużym. Czerniak ciała rzęskowego występuje rzadko. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia są trudne do określenia dla tego typu czerniaka, chociaż ogólnie ma gorsze rokowanie niż czerniak naczyniówki, ponieważ jest zwykle diagnozowany w bardziej zaawansowanym stadium (Cancer.net).

Innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie i związanymi z większą skłonnością do powstawania przerzutów są następujące cechy histopatologiczne: typ nabłonkowatokomórkowy czerniaka, głębokie naciekanie ściany gałki ocznej (twardówki), obecność nacieków zewnątrzgałkowych, wysoki indeks mitotyczny, naciek nerwu wzrokowego, unaczynienie własne guza z tendencją do tworzenia łuków, odgałęzień, zamkniętych pętli i sieci naczyniowych, naciek zapalny w masie guza (szczególnie limfocytów T i makrofagów). Z wysokim ryzykiem powstania przerzutów związane są zaburzenia genetyczne, takie jak monosomia chromosomu 3, liczne kopie 1q, 6p i 8q, utrata 1p, 6q i 8p oraz mutacje genów BAP1, GNAQ i GNA11. Z kolei mutacja w genie EIF1AX wiąże się z dobrym rokowaniem (PTO 2022, KMO 2024).

Przeżycie w przypadku UM wynosi 47% po 10 latach i 25% po 20 latach (patrz Tab. 7). Stosując nowoczesne genetyczne testy prognostyczne (profilowanie ekspresji genów) można uzyskać dalsze informacje prognostyczne (patrz Tab. 8) (CCA 2021).

Przeżycie całkowite od początkowego rozpoznania czerniaka bez przerzutów wynosi 69% po 5 latach, 55% po 15 latach i 51% po 25 latach (patrz Tab. 8) (CCA 2021, Krantz 2017).

Przeżycie szybko maleje wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby. Prawdopodobieństwo zgonu po 5, 10 i 20 latach choroby wynosi odpowiednio 4%, 8% i 11% w przypadku T1, 8%, 13% i 24% w przypadku T2, 19%, 27% i 36% w przypadku T3 i 30%, 43% i 51% dla zmian T4. W porównaniu z chorobą w stadium I według AJCC, odsetek przerzutów/zgonów jest trzykrotnie wyższy w stadium II i dziewięć do dziesięciu razy wyższy dla choroby w stadium III (Krantz 2017).

Pomimo skutecznego leczenia guza pierwotnego (kontroli choroby lokalnej za pomocą chirurgii lub radioterapii), nawet u 50% pacjentów z UM rozwiną się przerzuty (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017).¹ Najczęstsze miejsca początkowe przerzutów to wątroba (60,5%), płuca (24,4%), skóra/tkanka miękka (10,9%) i kości (8,4%) (Krantz 2017). Rozwinięcie choroby przerzutowej prowadzi do bardzo złego rokowania i mediany przeżycia całkowitego od 6 do 12-13 miesięcy, bez znaczącej poprawy w ciągu ostatnich 30 lat (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017; 10-13 mies. wśród aktywnie leczonych chorych, którzy otrzymują leczenie systemowe; Rantala 2022). Przeżycie roczne pacjentów z przerzutami wynosi 15% (Carvajal 2017) a jedynie 8% chorych z przerzutami przeżywa 2 lata (Krantz 2017).

¹ Około połowa czerniaków błony naczyniowej oka (52%) ostatecznie prowadzi do przerzutów klinicznych do 35. roku życia. Chociaż ponad połowa wszystkich przerzutów jest diagnozowana w ciągu pierwszych pięciu lat po leczeniu guza pierwotnego, reszta staje się klinicznie wykrywalna dopiero w ciągu następnych 25 lat (Rantala 2022).

Tab. 7. Szacunkowe przeżycie długoterminowe związane z czerniakiem błony naczyniowej oka (CCA 2021).

Miara przeżycia	5-lat	10-lat	15-lat	20-lat	25-lat
Przeżycie z wszystkich przyczyn (ang. <i>all-cause survival</i>)	62%	47%	35%	25%	21%
Przeżycie bez przerzutów czerniaka (ang. <i>Melanoma Metastasis-Free Survival</i>)	69%	60%	55%	52%	51%
Przeżycie bez drugiego nowotworu (ang. <i>Second Cancer-Free Survival</i>)	95%	89%	85%	7%	76%

Tab. 8. Przeżycie bez przerzutów według klasy sygnatur (tj. profilu ekspresji genów) (CCA 2021).

Klasa sygnatur (ang. <i>signature class</i>)	Przeżycie wolne od przerzutów	
	3-letnie	5-letnie
1A	98%	98%
1B	93%	79%
2	50%	28%

Na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych wiadomo, że u części chorych (z obecnością HLA-A*02:01) możliwe jest zastosowanie nowoczesnej cząsteczki bispecyficznej ukierunkowanej na limfocyty T, która pozwala na uzyskanie korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego (tebentafusp; Dudzisz-Śledź 2024). Po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego (mOS) wyniosła 21,6 miesiąca w grupie tebentafuspu w porównaniu z 16,9 miesiąca w grupie kontrolnej (terapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną zgodnie z wyborem badacza) a 3-letni wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 27% w grupie pacjentów leczonych tebentafuspem i 18% w grupie kontrolnej (Hassel 2023).

Zgodnie z danymi EURACAN u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka leczonych tebentafuspem w programie wczesnego dostępu do leku (we Francji, w Warszawie, Holandii i Belgii) mediana OS wyniosła 20,0 miesięcy (95% CI 15,3-24,7, zakres 1-42 miesięcy), natomiast mediana PFS wyniosła 4,0 miesiące (95% CI 2,7-5,3). Roczny wskaźnik OS wyniósł 63,6% (95% CI 59,9-67,3). Zarówno podwyższenie aktywności LDH powyżej górnej granicy normy na początku badania, jak i obecność przerzutów pozawątrobowych istotnie korelowały z krótszym przeżyciem. Nie ma znaczących różnic w PFS i OS w przypadku porównania grupy przyjmujących TEB w pierwszej linii vs w drugiej linii oraz u chorych poniżej i powyżej 70 r.ż. (EURACAN 2025).

Z kolei zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Polsce w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, podczas którego obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka, mediana OS u pacjentów leczonych samą chemioterapią wyniosła 9,0 (7,2-11,4) miesięcy [n = 98, analiza OS przeprowadzona dla pacjentów leczonych dakarbazyną (DTIC) lub schematami zawierającymi dakarbazynę w pierwszej linii i samą chemioterapię]. Czterdziestu dwóch pacjentów było leczonych

tebentafusem w ramach programu rozszerzonego dostępu, z medianą PFS wynoszącą 5,6 miesiąca (4,1-6,2) i medianą OS wynoszącą 13,4 miesiąca (10,5-nieosiągnięto). Około 50% pacjentów kontynuowało leczenie po progresji choroby (Rutkowski 2024). Są to chorzy z mocno zaawansowaną chorobą, stąd wyniki różnią się od wcześniej przytoczonych. Wielu pacjentów było leczonych tebentafusem w drugiej i kolejnych liniach leczenia, co mogło mieć wpływ na wyniki OS (Rutkowski 2024).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Czerniak błony naczyniowej oka, zdecydowanie najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór wewnątrzgałkowy u dorosłych, wykazuje duże zróżnicowanie częstości występowania w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i szerokości geograficznej (Rantala 2022). Zapadalność na czerniaka błony naczyniowej oka wynosi 5 na 1 mln na rok² (NCCN 2026; 7,0 [95%CI: 6,9; 7,2] na 1 mln wg europejskiej bazy danych RARECARENet) – jest to zatem choroba rzadka (<60 na 1 mln chorych; RARECARENet).

Mediana wieku, w którym diagnozowany jest czerniak błony naczyniowej oka wynosi 63 lata (zakres 3-99 lata; dane dla USA wg *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* [SEER] z lat 1975-2016; Radivoyevitch 2021). Szczyt zachorowań przypada jednakże między 70 a 79 r.ż. (Krantz 2017).

Zapadalność na UM w Europie maleje z północy na południe. Wskaźniki zapadalności wynoszą od 2 na milion w Hiszpanii i południowych Włoszech, w przybliżeniu 4 do 5 na milion we Francji, Szwajcarii i Niemczech do powyżej 6 na milion w Wielkiej Brytanii i powyżej 8 na milion w Norwegii i Danii (Virgili 2007). Część występowania w Europie i zapadalność na pierwotnego UM podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 9. Szacowana zapadalność oraz 2-, 3- i 5-letnie występowanie czerniaka błony naczyniowej oka w Europie (Virgili 2007).

Kraj	Okres	Liczba pacjentów ^a	Zapadalność na milion (95% CI) ^b	Średni wiek podczas diagnozy (w latach)	Źródło
Irlandia ^c	2010-2015	253	9,5 (8,4-10,7)	61,7 (SD, 13,9)	Baily 2018
Anglia	2006-2010	NR	9,59	NR	ONS
Europa	1995-2002	4097	5,09 (SE-0,08) ^e	NR	Mallone 2012
Europa ^f	2008 (1995-2002)	NR	Całkowita: 5,1 (4,9-5,3)	NR	Gatta 2011

² Od 0,1 do 8,6 na milion wg Rantala 2022.

Kraj	Okres	Liczba pacjentów ^a	Zapadalność na million (95% CI) ^b	Średni wiek podczas diagnozy (w latach)	Źródło
			Europa południowa: 3,1 (2,9-3,4) Europa północna: 5,8 (5,4-6,3)		
Holandia ^g	2003-2006	373	Mężczyźni: 10,67 Kobiety: 8,19	62 (54-72) mediana	Koomen 2010
Szkocja	1994-2008	536	6	NR	Nalagatla 2021
Europa ^h	1983-1997	NR	NR	NR	Stang 2005
Hiszpania (najniższa) ⁱ	1991-1997	56	Mężczyźni: 4,0 Kobiety: 3,0		
Dania (najwyższa)	1978-1999	413	Mężczyźni: 10,8 Kobiety: 10,2		
Dania ^j	1988-1992	262	Mężczyźni: 7,0 Kobiety: 6,1	64 (1988-1997)	Isager 2005
	1993-1997	323	Mężczyźni: 8,5 Kobiety: 7,5		
Szwecja ^k	1998	2997	Mężczyźni: 9,3 (6,7-12,7) Kobiety: 9,7 (7,0-13,0)	NR	Bergman 2002
Finlandia	1983-1994	371	6,1 (5,5-6,8)	NR	Virgili 2007
Islandia	1983-1994	16	6,3 (3,1-9,5)		
Norwegia	1983-1994	473	8,4 (7,6-9,2)		

Kraj	Okres	Liczba pacjentów ^a	Zapadalność na milion (95% CI) ^b	Średni wiek podczas diagnozy (w latach)	Źródło
Francja (najwyższa) ^l	1983-1994	32	4,8 (3,1-6,5)		
Włochy (najwyższa) ^m	1983-1994	43	3,7 (2,6-4,9)		
Szwajcaria	1983-1994	22	4,7 (2,7-6,7)		
Niemcy	2009-2015	3654	6,41	NR	Alfaar 2021
Stany Zjednoczone ⁿ	2009-2015	4070	5,1 (4,7-5,4) 5,2 (5,0-5,4)	62 (mediana)	Aronow 2017 Singh 2011
	2010-2015	2631	4,637 (4,458-4,821)	60-80 lat	Xu 2020

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NR - nie raportowano (ang. *not reported*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ^azdiagnozowane przypadki pierwotnego UM; ^bsumaryczna częstość występowania, o ile nie zaznaczono, że jest inaczej; ^csurowy współczynnik zachorowalności standaryzowany wiekiem obliczony przy użyciu wskaźników specyficznych dla wieku ważonych standardową populacją europejską z 1976 r.; ^draport za rok 2017 urzędu statystycznego w Wielkiej Brytanii, kod C69.3 i C69.4; ^esurowy współczynnik występowania; ^fkraje włączone do bazy RARECARE: Austria, Belgia, Anglia, Francja, Niemcy, Islandia, Włochy, Malta, Północna Irlandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Republika Irlandii, Szkocja, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Holandia, Walia; lata wykorzystane do obliczeń za 2008 r. podano w nawiasach; przedstawiono surowe współczynniki zachorowalności; ^gczerniak oka, skorygowany o wiek zgodnie z populacją standardową Europy; mediana wieku dla diagnozy przedstawiona dla 25 do 75 percentyla; ^hsurowe współczynniki zachorowalności; ⁱHiszpania, prowincja Tarragona; ^jdane jedynie dla okresu od 1988 do 1997 standaryzowane wiekiem dla standardowej populacji światowej; ^kskorygowana częstość występowania dla roku 1998; ^lFrancja, Calvados; ^mWłochy, prowincja Varese; ⁿUS amerykańska analiza przeprowadzona z użyciem bazy danych nadzoru, epidemiologii i wyników końcowych [ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*].

W USA ogólna częstość występowania (zapadalność) czerniaka błony naczyniowej oka wynosiła 4,637 na milion³ (95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] wyniósł 4,458-4,821), w tym kobiety miały znacznie niższą częstość występowania (4,076 na milion, współczynnik zapadalności 0,768 [95%CI: 0,710; 0,832]; z zauważalnymi różnicami w odniesieniu do wieku, rasy, pochodzenia i lateralizacji; dane SEER z lat 2010-2015; Xu 2020⁴). Średnia zapadalność skorygowana o wiek wyniosła 5,6 na milion [95%CI: 5,5; 5,7]. U mężczyzn stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania skorygowaną względem wieku, wynoszącą 6,3 na milion osób [95%CI: 6,1; 6,6] w porównaniu do kobiet, których średnia częstość występowania skorygowana względem wieku wyniosła 5,0 [95%CI: 4,8; 5,2] (dane SEER z lat 1975-2020; Weinberger 2024).

³ Podawana jest również wartość 5,1 (lub ok. 5) przypadków na mln osób na rok (Alfaar 2020; Krantz 2017).

⁴ U mężczyzn zapadalność jest o 30% wyższa niż u kobiet (Krantz 2017).

Każdego roku w Wielkiej Brytanii rozpoznaje się około 600 nowych przypadków czerniaka błony naczyniowej oka, co czyni go rzadkim nowotworem (OcuMel UK).

W Anglii w 2019 roku odnotowano 524 rejestracji nowo rozpoznanego raka naczyniówki (kod ICD-10 C69.3; współczynnik zapadalności/zachorowalności wyniósł 0,8 [niestandardyzowany i standaryzowany] na 100 000 osób u kobiet i 1,0 [niewystandardyzowany]-1,1 [standaryzowany na wiek] na 100 000 osób u mężczyzn) i 79 rejestracji nowotworu ciała rzęskowego (kod ICD-10 C69.4; współczynnik zapadalności wyniósł 0,2 u kobiet i 0,1 u mężczyzn). Całkowita liczba nowotworów oka określonych kodem ICD-10 C69 wyniosła 779 (w tym kody C69.3 i C69.4a liczba zgonów z ich powodów – 111 (współczynnik umieralności wyniósł 0,2 na 100 000 osób; u kobiet i u mężczyzn; CRS 2019).

W Brazylii w okresie 16 lat (2000-2016) zgodnie ze zgłoszeniami bazy szpitalnej (*the Brazilian Hospital Based Cancer Registries*) raportowano 2166 przypadków czerniaka błony naczyniowej oka (UM) – 1440 (66,5%) naczyniówki (C69.3) oraz 342 (15,8%) ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4) – pozostałe 384 (17,7%) przypadki zostały sklasyfikowane jako czerniak błony naczyniowej oka nieokreślony. Czerniak błony naczyniowej oka stanowił 5,4% łącznych przypadków czerniaka i 89,4% czerniaków oka. Zaobserwowano wyższą częstość występowania UM u kobiet (1139 przypadków, 52,6%) niż u mężczyzn (1027 przypadków, 47,4%). Rozkład wieku ujawnił 1411 przypadków (65,1%) w grupie między 41 a 69 rokiem życia. Łącznie 429 (19,8%) pacjentów zostało sklasyfikowanych jako choroba w początkowym stadium (stadium I lub II), a 334 (15,4%) jako choroba zaawansowana (przerzuty regionalne lub odległe) (Lucena 2020).

U około 47% pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 (NICE final scope).

Brak jest danych epidemiologicznych polskich dotyczących czerniaka błony naczyniowej oka poza danymi na temat refundowanego od lipca 2024 r. tebentafuspu, który w 2024 r. otrzymało 19 pacjentów (zrefundowano w tym okresie 77 fiolek) a w I połowie 2025 r. 47 pacjentów (397 fiolek; Uchwały Rady NFZ). Zgodnie z protokołami z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka w okresie od 01.07.2024 do 10.12.2024 do Zespołu Koordynującego wpłynęło 19 wniosków w sprawie kwalifikacji pacjentów do terapii tebentafuspem w ramach programu lekowego (wszystkie pozytywnie zaopiniowane - posiedzenie z dn. 10.12.2024) a w okresie od 11.12.2024 do 11.03.2025 - 20 wniosków (z czego pozytywnie zaopiniowano 19 a jeden pozostał do rozpatrzenia - posiedzenie z dn. 10.12.2024) (Protokoły NFZ).

Ponadto dostępne są opublikowane dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence/ real-world data*, RWE/ RWD) na ten temat. W programie wczesnego dostępu do tebentafuspu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka uczestniczyło łącznie 182 pacjentów leczonych w czterech ośrodkach eksperckich EURACAN. Jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafuspem, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby. Ze 175 pacjentów z mUM (w tym 73% nie było wcześniej leczonych terapią systemową, 13% otrzymało wcześniej jedną linię leczenia systemowego, 10% dwie a pozostali trzy lub więcej), którzy rozpoczęli leczenie między majem 2021 a majem 2023 roku w czterech ośrodkach 75 pacjentów pochodziło z Paryża, 43 pacjentów z Warszawy, 33 pacjentów z Lejdy i 24 pacjentów z Brukseli (EURACAN 2025).

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Stu trzydziestu dwóch pacjentów leczono wyłącznie chemioterapią, kilku pacjentów otrzymało immunoterapię lub terapię celowaną, a **około 50 otrzymało tebentafusp** w badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu w różnych liniach leczenia, z chemioterapią lub bez w innych liniach leczenia (42 pacjentów było leczonych tebentafusem w ramach programu rozszerzonego dostępu). Sześćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało 1 linię chemioterapii systemowej, 33 pacjentów 2 linie, 20 pacjentów 3 linie, 11 pacjentów 4 linie i 1 pacjent 6 linii. Średnia liczba schematów chemioterapii wynosiła 2 (Rutkowski 2024).

W bazie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dostępne są dane epidemiologiczne dla całego kodu ICD-10 C69, tj. nowotworów złośliwych oka (patrz tabela poniżej).

Tab. 10. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe oka (C69) w Polsce w 2023 r. (KRN raporty).

Parametr	Liczba przypadków	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Zachorowania	397	0,66	1,05	1,05	0,11
- kobiety	217	0,67	1,04	1,11	0,11
- mężczyźni	180	0,64	1,06	0,99	0,11
Zgony	111	0,12	0,30	0,29	0,04
- kobiety	54	0,10	0,25	0,28	0,03
- mężczyźni	57	0,15	0,38	0,31	0,05

ASE - współczynnik standaryzowany wg wieku standardowej populacji Europy (ang. *European Standard Population*); ASW - współczynnik standaryzowany wg wieku standardowej populacji świata (ang. *Age Standardized World*).

Niedawno opublikowano badanie zachorowalności i przeżycia dla czerniaka oka (OM) w latach 2010-2017 w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów jak i Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) jako część projektu Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie chorób oka i okolic – Nowak 2022. Wśród chorych z kodami ICD-10 odpowiadającymi nowotworom oka (C43.1 i C69) czerniaki oka zidentyfikowano za pomocą kodów ICD-O-3 (tj. 3-iej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Onkologicznych) 872-877. Łącznie w okresie od 1 stycznia 2010 r. do 31 grudnia 2017 r. w Polsce zidentyfikowano 2143 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (OM) – patrz tabela poniżej. Średnia częstość występowania czerniaka gałki ocznej wynosiła 8,76/1 000 000 osobolat. Najniższą zapadalność zaobserwowano w grupie wiekowej 19-29 lat (1,17/1 000 000 osobolat), a najwyższą w grupie powyżej 70. roku życia (22,88/1 000 000 osobolat). Nie było statystycznie istotnych trendów we współczynnikach zapadalności w okresie badania. Lokalizację czerniaka oka przedstawiono na poniższym wykresie. Najczęściej diagnozowano **czerniaka błony naczyniowej oka** (tj. naczyniówki oraz ciała rzęskowego i tęczówki) – u **1632 chorych** (76,16% OM). Ogólna częstość występowania **czerniaka błony naczyniowej oka**, powiek i czerniaka spojówki wyniosła odpowiednio 6,67/1 000 000, 0,47/1 000 000 i 0,28/1 000 000 osobolat. Średni wiek w momencie rozpoznania OM wynosił 62,73 ±14,43 roku. 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło 60,76% – wyższe ryzyko zgonu było związane z płcią męską (HR = 1,2959), starszym wiekiem w momencie rozpoznania (HR = 1,0379), leczeniem

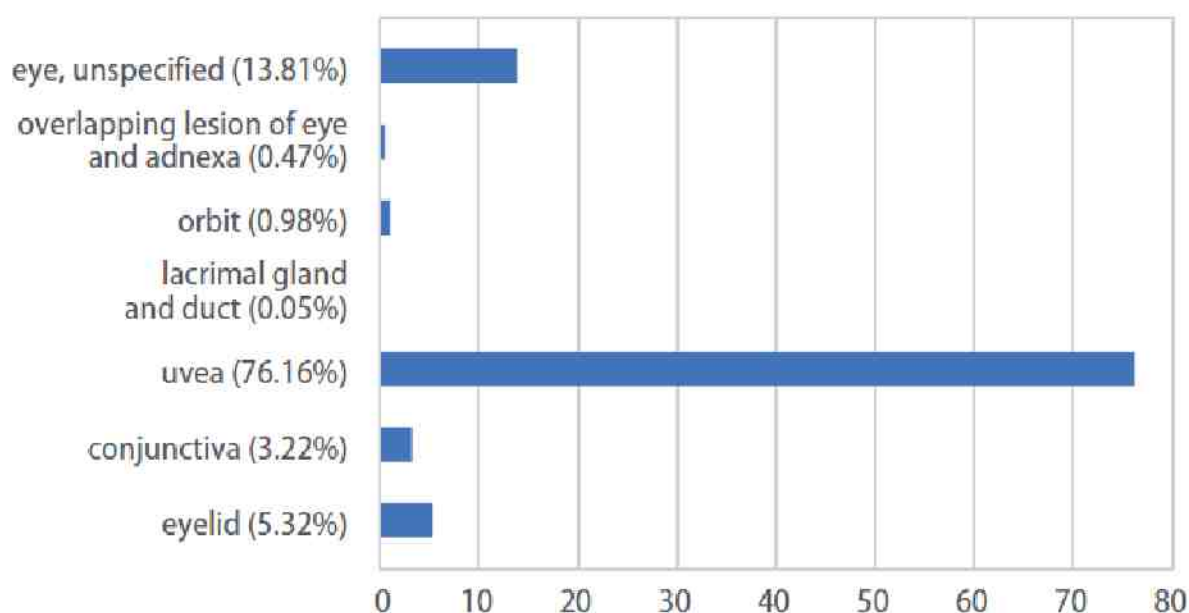
chemioterapią (HR = 1,6774), przerzutami (HR = 1,5716), przerostem lokoregionalnym (HR = 1,5936) i ogólnoustrojowym rozprzestrzenianiem się guza (HR = 3,9872), w porównaniu z rakiem in situ. Ryzyko zgonu zostało zmniejszone przez leczenie radioterapią (HR = 0,6645). Zgodnie z wnioskami z przeprowadzonej analizy, częstość zachorowań na czerniaka gałki ocznej w Polsce mieści się w średnim zakresie światowym, a 5-letnie OS jest stosunkowo niskie (Nowak 2022).

Tab. 11. Zachorowalność na czerniaka gałki ocznej wśród dorosłych Polaków w latach 2010-2017 (Nowak 2022).

Rok	Liczba przypadków	Zachorowalność*/100 000 osobolat	Odsetek kobiet, %
2010	261	8,63	53,26
2011	261	8,58	54,41
2012	275	9,01	51,27
2013	189	6,18	58,20
2014	206	6,71	52,91
2015	271	8,83	55,35
2016	289	9,40	52,60
2017	391	12,72	52,43
ŁĄCZNIE	2143	8,76	53,57

* standaryzowana wiekowo.

Rys. 4. Lokalizacja czerniaka oka u dorosłych chorych w Polsce w latach 2010-2017 (Nowak 2022).



Obciążenie chorobą

Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka (UM) poddani są bardzo długiej (ang. *lifelong*) obserwacji, ponieważ przerzuty mogą pojawić się po ponad 20 latach od rozpoznania. Jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) osób, które przeżyły UM w tak długim okresie oceniono w badaniu Frenkel 2018. W badaniu poproszono kohortę pacjentów, u których zdiagnozowano

i leczono UM z regularnie zaplanowanymi wizytami kontrolnymi, o wypełnienie kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) składającego się z modułów EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-OPT30. Dodatkowe pytanie otwarte dotyczyło innych zmian w stylu życia pacjentów od czasu rozpoznania. Z dokumentacji pacjentów zebrano niezależne dane demograficzne i medyczne. Dwieście trzydziestu dwóch z 294 pacjentów wyraziło zgodę na wypełnienie kwestionariusza. Ogólna QoL była silnie skorelowana z QoL związaną z oczami. Statystycznie istotnie wyższa QoL była związana z guzami nieobejmującymi ciała rzęskowego oraz z lepszą ostrością wzroku z najlepszą korekcją (ang. *better best-corrected visual acuity*, BCVA). Podgrupa 39% pacjentów zgłosiła poważną niepełnosprawność wpływającą na zadania związane z oczami. 33% było bardzo zaniepokojonych różnymi aspektami swojego przyszłego zdrowia. Pacjenci, u których wykonano wyluszczenie, zgłaszali niższą jakość życia oczu i opisywali problemy związane z obrazem ciała (ang. *body image*) w odpowiedzi na pytanie otwarte. Podsumowując, na ogólną jakość życia pacjentów z UM wpływa tylko w niewielkim stopniu ich nowotwór złośliwy. Jednak obraz ciała i przystosowanie psychospołeczne to główne problemy związane z oceną QoL. W podgrupie pacjentów z niepełnosprawnością wzroku konieczne jest ciągłe, długoterminowe leczenie psychospołeczne od momentu postawienia diagnozy (Frenkel 2018).

Przeprowadzono pilotażowe badanie na temat lęku, depresji i jakości życia (QoL) u chorych z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka za pomocą połączonej ankiety *the Hospital Anxiety i Depression Scale and the World Health Organization Quality of Life-BREF*. 30,8% (n = 20) miało co najmniej graniczny (ang. *borderline*) lęk, 13,8% (n = 9) – miało co najmniej graniczną depresję, a 32,3% (n = 21) – spadek ogólnej QOL. Pacjenci w wieku od 18 do 60 lat mieli istotnie wyższy wynik niepokoju ($7,52 \pm 3,65$; $p=0,003$) i niższą QOL w zakresie zdrowia środowiskowego ($32,48 \pm 5,23$; $p=0,006$). Istniała istotna różnica w wynikach oceny lęku w zależności od czasu trwania choroby od przerzutu (<1 roku [$7,79 \pm 3,72$], >1 roku do <5 lat [$5,75 \pm 3,45$], >5 lat [$3,70 \pm 2,79$]; $p=0,01$). Nie stwierdzono różnic pod względem płci ani czasu do wystąpienia przerzutów (Nshimiyimana 2018).

Dane statystyczne NFZ na temat programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”, funkcjonującego od lipca 2024 r., zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 12. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” – jednostki rozliczeniowe NFZ (Uchwały Rady NFZ).

Nazwa	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych poszczególnych zakresach*	Liczba osób objętych programem*
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	26/41	10/30
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	4/80	17/41
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	0/1	0/1
KWALIFIKACJA DO LECZENIA W PROGRAMIE LEKOWYM ORAZ WERYFIKACJA JEGO SKUTECZNOŚCI	8/27	17/27

Nazwa	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach*	Liczba osób objętych programem*
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA CZERNIAKA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA - 1 ROK TERAPII	1/5	17/45
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA CZERNIAKA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA - 2 I KOLEJNY ROK TERAPII	0/0	5/1
TEBENTAFUSPUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 FIOL.	77/397	19/47

* narastająco od początku roku do końca drugiego półrocza 2024 roku / do końca pierwszego półrocza 2025 roku.

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Na ogół raka błony naczyniowej gałki ocznej leczy się chirurgicznie, stosuje radioterapię lub obie metody. Podczas planowania leczenia lekarz bierze pod uwagę następujące czynniki (UMCURE 2020):

- wielkość guza i jego usytuowanie w oku;
- jak bardzo jest rozrośnięty lub rozsiaany – stadium nowotworu;
- na ile upośledza widzenie;
- wynik badania patomorfologicznego, o ile zostało przeprowadzone;
- ogólny stan zdrowia i kondycję chorego.

W leczeniu czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej pojawia się wiele problemów, wśród nich troska o zachowanie wzroku. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, im wcześniej uda się czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej rozpoznać, tym łatwiejsze jest leczenie i opieka nad chorym (UMCURE 2020).

Jeżeli nowotwór jest zbyt duży wskazane może być chirurgiczne usunięcie oka. Zabieg ten nosi nazwę wyluszczenia lub enukleacji. Dawniej była to jedyna metoda leczenia, ale obecnie, jeżeli tylko jest to możliwe, stosowane są terapie zachowawcze oszczędzające oko obejmujące różne rodzaje radioterapii, leczenie laserowe i miejscowe usunięcie guza (UMCURE 2020).

Bardzo istotne jest też niedopuszczenie do rozsiewu nowotworowego do innych narządów. Skuteczne początkowe leczenie nowotworu jest bardzo ważne, choć nie gwarantuje, że nie dojdzie do rozsiewu. Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej rozprzestrzenia się drogą naczyń krwionośnych. Obecnie nie istnieje metoda śledzenia tego zjawiska, można jedynie ocenić ryzyko przerzutów na podstawie badania genetycznego komórek guza pierwotnego (w oku) i sprawdzanie, czy nie pojawiły się zmiany w innych regionach ciała, przede wszystkim w wątrobie (UMCURE 2020).

Leczenie czerniaków tęczówki i ciała rzęskowego najczęściej polega na chirurgicznym usunięciu (jeśli wymiary i stan kliniczny na to pozwalają) i/lub leczeniu uzupełniającym za pomocą brachyterapii. Często stosowane jest wyłącznie napromienianie - brachyterapia Ru-

106 lub I-125 (zależnie od grubości guza). Guzy o podstawie większej niż 15 mm nie są wycinane, lecz leczone brachyterapią. Jeśli niemożliwe jest zastosowanie wyżej wymienionych metod z powodu zbyt dużej wysokości guza lub jego podstawy oraz wystąpienia jaskry wtórnej, wówczas należy rozważyć usunięcie gałki ocznej. W leczeniu czerniaka naczyniówki stosujemy następujące metody: radioterapię przy użyciu aplikatorów (Ru-106 i I-125) naszywanych na twardówkę (brachyterapia) lub teleradioterapię, np. wiązką protonów, wycięcie metodą endo- lub egzoresekcji i enukleację. Skuteczność leczenia miejscowego czerniaka naczyniówki jest wysoka (ponad 90%) (Romanowska-Dixon 2017).

Leczenie miejscowe zalecane w wytycznych polskich leczenia UM zebrano w poniższej tabeli (PTO 2022, KMO 2024).

Tab. 13. Leczenie miejscowe zalecane w wytycznych polskich leczenia UM (PTO 2022, KMO 2024).

Leczenie zachowawcze, które pozwala zachować gałkę oczną, a nawet w pewnych przypadkach użyteczną ostrość wzroku	Leczenie chirurgiczne radykalne
Radioterapia (II, 2A): - brachyterapia (stosowana najczęściej) z użyciem różnych pierwiastków promieniotwórczych* - radioterapia protonowa** - radioterapia stereotaktyczna	Enukleacja, czyli usunięcie (wyluszczenie) gałki ocznej. Rekomendowane, gdy guz ma powyżej 12 mm grubości oraz powyżej 20 mm podstawy, a także gdy nowotwór nacieka nerw wzrokowy lub występuje jaskra wtórna (III, 2A).###
Miejscowe, oszczędzające leczenie chirurgiczne (II, 2A): - egzoresekcja*** - endoresekcja	Egzenteracja, czyli wypatroszenie oczodołu, jest wskazana, gdy występuje masywny naciek zewnątrzgałkowy.
Leczenie laserowe: - przezręcznicza termoterapia (TTT) (III, 2B)# - terapia fotodynamiczna (IV, 3)##	

II - małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; 2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyslność lub wysoki poziom konsensusu; 2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął umiarkowany poziom konsensusu; C - brak opisu; * powszechnie stosowane są izotopy rutenu-106 (Ru-106) oraz jodu-125 (I-125); znacznie rzadziej używa się palladu (Pd-103) i irydu (Ir-192) ze względu na krótki czas połowicznego rozpadu i związane z tym bardzo wysokie koszty terapii; ** terapii używa się skolimowanej wiązki protonów lub jąder helu; *** stosuje się ją w leczeniu zmian zlokalizowanych w tęczówce, ciele rzęskowym lub przedniej naczyniówce; # przeznaczona do leczenia małych czerniaków; ## eksperymentalna i kontrowersyjna terapia, z użyciem światłoczułego barwnika (werteporfiny), do leczenia amelanotycznych, małych czerniaków, obecnie refundowana w Polsce; ### zaleca się jednocześnie, po usunięciu gałki ocznej, wszczepienie implantu oczodołowego - pod warunkiem braku obecności cech nacieku zewnątrzgałkowego, oraz oprotezowanie oczodołu do 14 dni od zabiegu.

Nowotwór ten może rozprzestrzeniać się miejscowo i naciekać struktury zewnątrzgałkowe, takie jak: nerw wzrokowy i oczodół. Jeżeli doszło już do nacieku, konieczne może być wyłuszczenie oka w celu usunięcia gałki ocznej z guzem i otaczających tkanek, a w niektórych przypadkach również radioterapia. Nowotwór może rozprzestrzenić się z oka do odległych regionów ciała. Najczęściej przerzuty umiejscawiają się w wątrobie.⁵ Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej z **przerzutami** występuje jednak rzadko, trudno jest więc przeprowadzić badanie kliniczne w celu opracowania najlepszego sposobu leczenia. W takich przypadkach chorym często przepisywana jest **chemioterapia, immunoterapia lub połączenie tych metod** (UMCURE 2020).

Jeśli po leczeniu doszło do wznowy czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej, najlepszym wyjściem będzie enukleacja. Po zabiegu wskazana może być również radioterapia. Jeśli wznowa dotyczy tkanek otaczających gałkę oczną (czerniak zewnątrzgałkowy) lub guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak wątroba (czerniak błony naczyniowej gałki ocznej z przerzutami), wskazana może być **chemioterapia, immunoterapia lub zastosowanie obu metod**. Wyniki otrzymane w trakcie badań objętych projektem UM CURE 2020 powinny przyczynić się do zorganizowania badań klinicznych, których celem będzie sprawdzenie, czy za pomocą nowatorskich terapii można wyleczyć to schorzenie (UMCURE 2020).

Nie ma standardowego leczenia onkologicznego dla pacjentów z UM z przerzutami (EURACAN 2019, Carvajal 2017, Rantala 2022). Zgodnie z *National Institute for Health and Care Excellence* osobom z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem błony naczyniowej proponuje się zwykle immunoterapię, chociaż dowody na to opierają się na czerniaku skóry (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab) (NICE final scope). Jednakże inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, a także BRAF/MEK, dają rozczarowujące wyniki w porównaniu z czerniakiem skóry (EURACAN 2019). Osoby, dla których immunoterapia nie jest odpowiednia, mogą otrzymać chemioterapię dakarbazyną lub najlepszą opiekę wspomagającą (NICE final scope, Rantala 2022). Dakarbazyna to opcja chemioterapeutyczna w leczeniu czerniaka skóry, która jest również stosowana w czerniaku błony naczyniowej oka, pomimo nieodłącznych różnic między tymi odrębnymi molekularnie chorobami i jej ograniczonej aktywności. Inne schematy chemioterapii badane w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka również nie przyniosły satysfakcjonujących rezultatów (Carvajal 2017). Najlepsza opieka wspomagająca jest stosowana wyłącznie w celu łagodzenia objawów wynikających z obecności przerzutów (Rantala 2022).

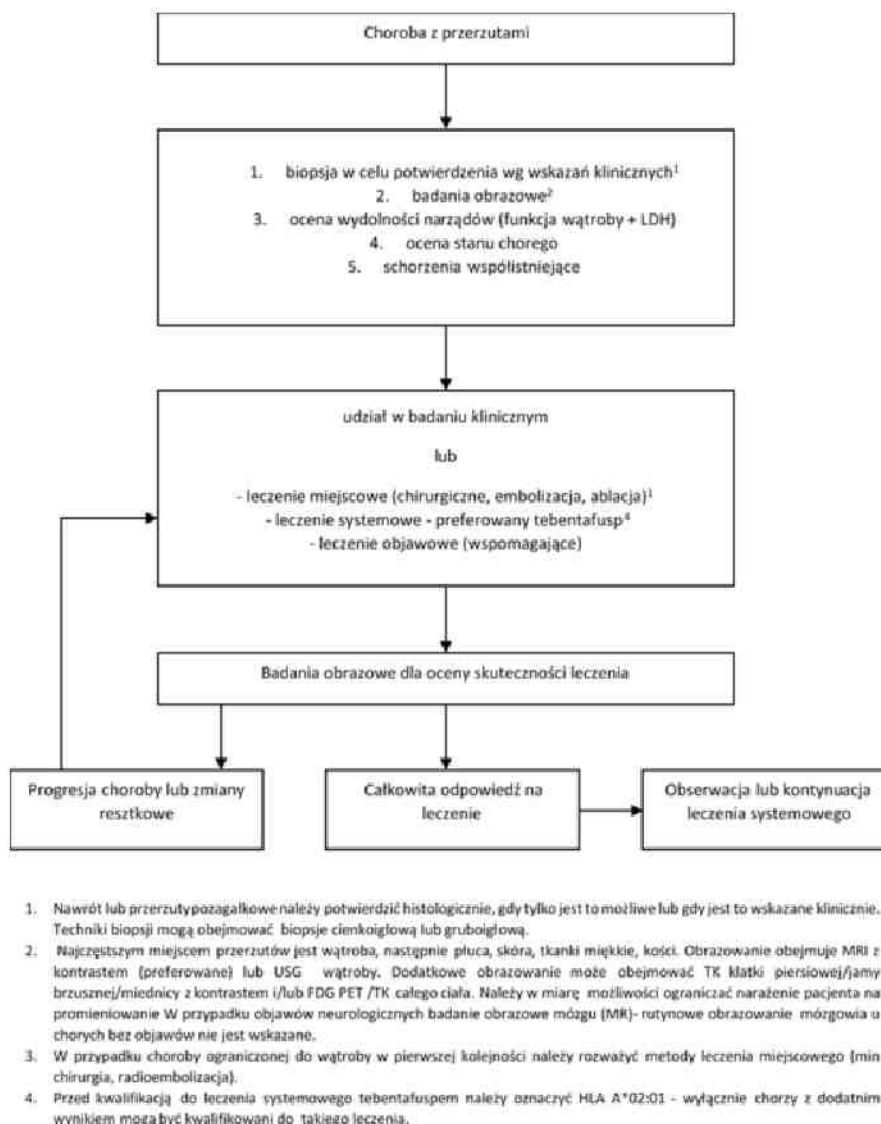
Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wybór leczenia UM z przerzutami powinien być uzależniony od lokalizacji i rozległości choroby. U chorych z przerzutami do wątroby, należy rozważyć terapie ukierunkowane na wątrobę. U pacjentów z pozawątrobową chorobą lub z ograniczoną do wątroby, ale nie nadającą się do zastosowania terapii ukierunkowanych na wątrobę, należy rozważyć leczenie systemowe (w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych z przerzutowym UM

⁵ Jeżeli przerzuty nowotworu pojawiły się tylko w wątrobie i tworzą kilka ognisk, często najbardziej odpowiednim leczeniem jest ich chirurgiczne usunięcie (resekcja). Przed zabiegiem chory poddawany jest laparoskopii zwiadowczej (procedura chirurgiczna) w celu stwierdzenia, czy możliwe jest usunięcie przerzutów. Jeżeli resekcja jest niemożliwa, zespół specjalistów powinien rozważyć inne metody lecznicze ukierunkowane bezpośrednio na wątrobę (UMCURE 2020).

nieleczonym wcześniej systemowo uzyskano wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania **tebentafuspu**; brak odpowiednich danych literaturowych w odniesieniu do innych terapii systemowych stąd zalecany jest udział w badaniach klinicznych). Zarówno w przypadku przerzutów ograniczonych do wątroby i pozawątrobowych u pacjentów z chorobą ograniczoną lub objawową należy rozważyć resekcję i/lub radioterapię (NCCN 2026).

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenie uogólnionego czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej pozwala przedłużyć przeżycie, o kilka do kilkunastu miesięcy, zwłaszcza jeżeli możliwe jest zastosowanie metod leczenia miejscowego przerzutów do wątroby. Stosuje się chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizację/ radioembolizację lub termoablację przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe. W badaniach klinicznych podejmowane są próby z zastosowaniem terapii wpływających na szlak przemian PKC-MAPK, modyfikujących mechanizmy epigenetyczne (np. worinostat) lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, przy czym dotychczas niewielkie efekty obserwowano jedynie w badaniach II fazy, głównie dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, które jednak nie przyniosły pozytywnych wyników. **Wyjątek stanowi tebentafusp (IMCgp100), nowa cząsteczka bispecyficzna ukierunkowana na limfocyty T przy obecności HLA-A*02:01, który wykazał korzystne wyniki zarówno w porównaniu do danych historycznych (badanie II fazy - mediana OS 16,8 miesiąca), jak i w zestawieniu z aktywnym komparatorem w badaniu III fazy (odsetek OS rocznych 73% vs. 58%, HR 0,51).** Wyniki odległe potwierdziły trwałą poprawę OS przy zastosowaniu tebentafuspu lek ten został zarejestrowany w Unii Europejskiej i jest obecnie refundowany w Polsce (KMO 2024).

Rys. 5. Algorytm leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami (KMO 2024).

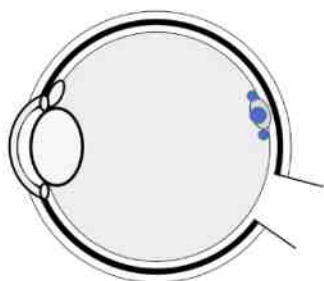


Podsumowując, w zależności od umiejscowienia i zaawansowania czerniaka błony naczyniowej oka stosowane jest leczenie o różnym stopniu radykalności. Jeżeli nowotwór ograniczony jest do oka i nie stwierdzono obecności przerzutów odległych, stosowane jest leczenie zachowawcze, które pozwala na zachowanie gałki ocznej, a nawet użytecznego widzenia. W przypadku bardziej rozległych zmian stosowane jest leczenie radykalne lub systemowe (Onkologia UM).

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia czerniaka błony naczyniowej oka. Obejmuje ona zarówno wszczepienie materiału radioaktywnego przy podstawie guza (brachyterapię), jak i napromienianie zewnętrzne zmiany (radioterapię protonową i stereotaktyczną). Może być stosowana zarówno jako samodzielne leczenie, które pozwala na uzyskanie bardzo dobrych efektów, jak i w połączeniu z zachowawczym leczeniem chirurgicznym. Leczenie chirurgiczne w czerniaku błony śluzowej oka obejmuje zarówno metody zachowawcze, jak i radykalne. Ich wybór zależy od umiejscowienia zmiany, jej wielkości, wieku pacjenta oraz obecności przerzutów. Zastosowanie leczenia laserowego, choć w teorii pozwala na precyzyjne zniszczenie tkanki guza, jest mocno ograniczone i ma uzasadnienie tylko w

przypadku małych czerniaków. Leczenie zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka nie jest łatwe. Jest on wyjątkowo oporny nie tylko na chemioterapię, ale również na immunoterapię. Standardowa chemioterapia pozwalała przedłużyć przeżycie o kilka do kilkunastu miesięcy, pod warunkiem, że choroba ograniczona jest do pojedynczych przerzutów do wątroby. Część chorych, u których doszło do rozrostu guza poza gałkę oczną, może być objęta leczeniem tebentafusem w ramach programu lekowego B.163.FM (Onkologia UM).

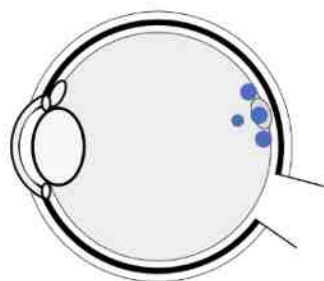
Rys. 6. Leczenie w zależności od umiejscowienia i zaawansowania czerniaka błony naczyniowej oka (Onkologia UM).



Największy wymiar guza:
5–19 mm, grubość < 2,5 mm

Możliwości leczenia:

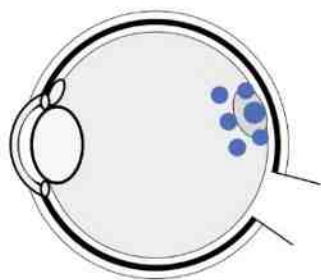
- Obserwacja
- Brachyterapia
- Radioterapia protonowa
- Inne metody postępowania u wybranych pacjentów



Największy wymiar guza:
< 19 mm, grubość 2,5–10 mm

Możliwości leczenia:

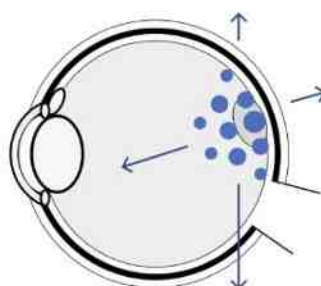
- Brachyterapia
- Radioterapia protonowa
- Enukleacja lub egzenteracja



Największy wymiar guza:
> 19 mm (dowolna grubość)
lub grubość > 10 mm (dowolne wymiary)
lub grubość > 8 mm z zajęciem nerwów wzrokowych

Możliwości leczenia:

- Radioterapia
- Radioterapia protonowa
- Radioterapia stereotaktyczna
- Enukleacja lub egzenteracja



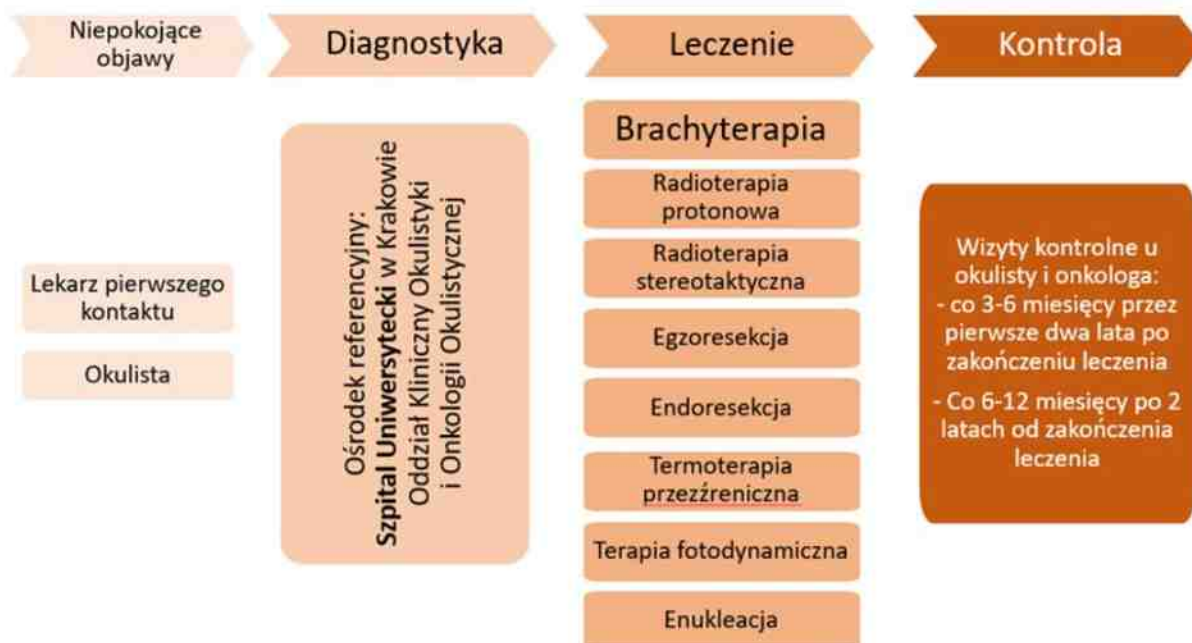
Przerzuty odległe

Możliwości leczenia:

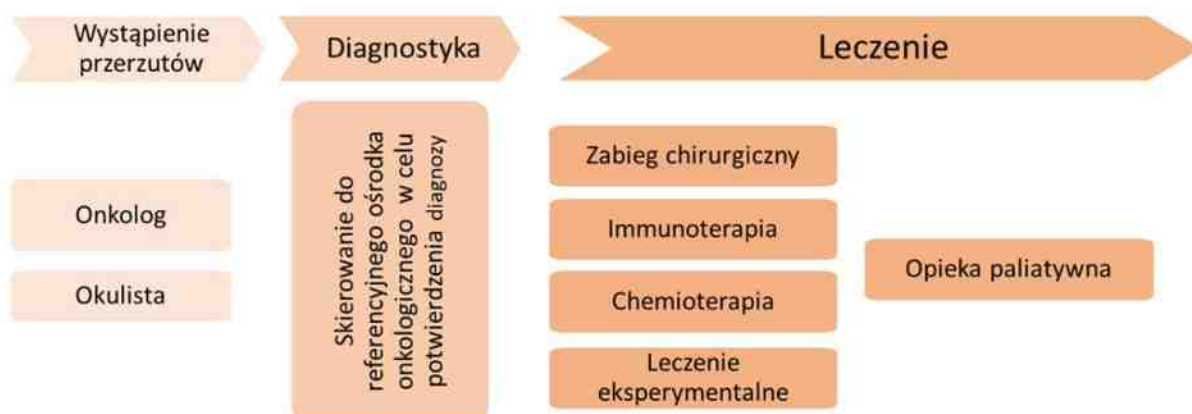
- Resekcja przerzutów (jeśli możliwa)
- Leczenie systemowe
- Leczenie paliatywne

Poniżej przedstawiono ścieżkę pacjenta w czerniaku błony naczyniowej oka (Ruch Onkologiczny PARS).

Rys. 7. Ścieżka pacjenta w czerniaku błony naczyniowej oka - pierwotna diagnoza (Ruch Onkologiczny PARS).



Rys. 8. Ścieżka pacjenta w przerzutowej postaci czerniaka błony naczyniowej oka (Ruch Onkologiczny PARS).



2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej opublikowane do daty odcięcia 06.03.2026 r. (uwzględniono wytyczne z ostatnich 5 lat):

- wytyczne polskie dostępne na stronie Krajowego Ośrodka Monitorującego (KMO) z 2024 r.;
- zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) z 2022 r.;
- wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2025 r.;

- **wytyczne kanadyjskie** *Cancer Care Alberta* z 2021 r. i ich aktualizacja z 2024 r.;
- **zalecenia amerykańskie** *National Cancer Institute (NCI)* z 2025 r.;
- **wytyczne europejskie** EDF (*European Dermatology Forum*)/EADO (*European Association of Dermato-Oncology*)/EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) z 2024 r. – dostępny jedynie krótki rozdział na temat czerniaka błony naczyniowej oka w wytycznych dotyczących leczenia czerniaka;
- **wytyczne brytyjskie** - aktualizacja z 2023 r. (Carter 2025) i **wytyczne lekowe** *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* dotyczące stosowania tebentafuspu w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka błony naczyniowej oka z 2025 r.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. W wytycznych i zaleceniach uwzględniono informacje dotyczące leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Biorąc pod uwagę, że nie ma opcji leczniczych w przerzutowym UM, poza zarejestrowanym przez FDA tebentafuspem, które jasno i spójnie wykazują korzystny wpływ na wyniki, opcje leczenia w ramach badania klinicznego powinny być rozważnie rozpatrzone. Wybór leczenia powinien być uzależniony od lokalizacji i rozległości choroby. U chorych z przerzutami do wątroby, należy rozważyć terapie ukierunkowane na wątrobę. U pacjentów z pozawątrobową chorobą lub z ograniczoną do wątroby, ale nie nadającą się do zastosowania terapii ukierunkowanych na wątrobę, należy rozważyć leczenie systemowe (w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych z przerzutowym UM nieleczonym wcześniej systemowo uzyskano wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania tebentafuspu; brak odpowiednich danych literaturowych w odniesieniu do innych terapii systemowych stąd zalecany jest udział w badaniach klinicznych). Zarówno w przypadku przerzutów ograniczonych do wątroby i pozawątrobowych u pacjentów z chorobą ograniczoną lub objawową należy rozważyć resekcję i/lub radioterapię (NCCN 2026).

Badano wiele terapii systemowych w ramach prospektywnych badań klinicznych w leczeniu przerzutowego IM, w tym immunoterapie, chemioterapie, terapii celowanej i skojarzenia terapii systemowych. W leczeniu przerzutowego IM terapie systemowe były głównie badane w małych badaniach fazy II i większość wykazała słabą aktywność (odsetek odpowiedzi <10%), w szczególności w porównaniu do wyników otrzymywanych dla tych terapii w czerniaku skóry. W kilku większych badaniach randomizowanych fazy II/III porównujących systemowe terapie w przerzutowym UM nie udało się wykazać terapii systemowych, które byłyby spójnie bardziej skuteczne od chemioterapii, z wyjątkiem ostatnich danych dla tebentafuspu (dedykowanego pacjentom HLA-A* 02:01-pozytywnym). Opcje terapeutyczne w przerzutowym UM stanowią również terapie lokalne (chirurgia lub terapie ukierunkowane na wątrobę), jednakże różne są kryteria selekcji pacjentów do tych badań i badań dotyczących terapii systemowych (NCCN 2026). Chirurgiczna resekcja pojedynczych/oligo przerzutów do wątroby może przynieść korzyści u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów – większość pacjentów z przerzutami ma rozsiane zajęcie wątroby i dlatego nie kwalifikuje się do resekcji chirurgicznej (CCA 2025, CCA 2021). Dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do zastosowania leczenia miejscowego, wybór terapii systemowej jest bardzo trudny i wymaga dalszych badań w celu znalezienia lepszych opcji terapeutycznych (NCCN 2026). Zwraca się uwagę na ograniczenie chemioterapii. Poza badaniem klinicznym nie zaleca się rutynowego stosowania paliatywnej chemioterapii cytotoksycznej, ponieważ zastosowanie chemioterapii

w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem gałki ocznej wiąże się z bardzo niskimi odsetkami obiektywnych odpowiedzi i nigdy nie wykazano, aby wydłużało przeżycie całkowite (CCA 2025, CCA 2021).

Z terapii systemowych wymienianych w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka wymieniane są: **tebentafusp (z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone – kategoria IA wg NCCN 2026, I w UK wg Carter 2025 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024), pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, niwolumab + ipilimumab, terapie cytotoksyczne (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, związany z albuminą paklitaksel, karboplatyna + paklitaksel) i trametynib (terapia celowana).⁶ **Zgodnie z polskimi i brytyjskimi wytycznymi w leczeniu systemowym jedynym rekomendowanym lekiem jest tebentafusp (przy obecności HLA-A*02:01) (KMO 2024, NICE 2025).**

Biorąc pod uwagę, że nie ma terapii przerzutowego UM, które jasno i spójnie wykazałyby poprawę wyników, istotne jest rozważenie wszystkich opcji analizowanych w badaniach klinicznych – zalecany jest udział w badaniu klinicznym. **Wyjątek stanowi zatwierdzony w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka tebentafusp.**

Tebentafusp został zarejestrowany przez FDA i EMA odpowiednio w styczniu i maju 2022 roku, stąd uwzględniony jest w najnowszych wytycznych/zaleceniach: polskich z 2024 r. (KMO 2024), europejskich z 2024 r. (EDF/EADO/EORTC), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2025 r. oraz *Cancer Care Alberta* (CCA) z 2021 r. w oparciu o wyniki badania klinicznego fazy III IMCgp100-202 przeprowadzonego wśród pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych z przerzutowym UM.

⁶ Tebentafusp to pierwsze leczenie systemowe, które wykazało korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Nowe dane sugerują, że skojarzona blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego może być skuteczniejsza niż monoterapia anty-PD1 lub anty-CTLA-4, chociaż obecne dane mają pewne ograniczenia, takie jak mała liczebność próby, potencjalny błąd selekcji oraz brak badań klinicznych o porównawczym projekcie badawczym (CCA 2025).

Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Krajowy Ośrodek Monitorujący (KMO 2024)	Czerniaka błony naczyniowej oka - leczenie w stadium uogólnienia: Leczenie uogólnionego czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej pozwala przedłużyć przeżycie, zwłaszcza jeżeli możliwe jest zastosowanie metod leczenia miejscowego przerzutów do wątroby - stosuje się chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizację/radioembolizację lub termoablację przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe (III, 2A). W leczeniu systemowym jedynym rekomendowanym lekiem jest tebentafusp (przy obecności HLA-A*02:01) (I, 2A).
Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO 2022)	Jak dotychczas nie ma ustalonych, uzgodnionych metod postępowania u takich chorych. W piśmiennictwie opisywane są różne metody zabiegowego leczenia, w tym: - resekcja wątroby, - izolowana perfuzja wątroby, - chemoinfuzja dotętnicza, - chemoembolizacja przętętnicza, - immunoembolizacja, - selektywna radioterapia, - metody termoablacyjne (RFA - ang. <i>radiofrequency ablation</i>, MWA - ang. <i>microwave ablation</i>). Wyniki leczenia chirurgicznego z badań klinicznych mogą być obciążone błędem selekcji chorych, gdyż do zabiegu resekcji kwalifikowani są pacjenci z korzystną biologią nowotworu, a także z mniej zaawansowanymi liczbowo i objętościowo ogniskami przerzutowymi w wątrobie. Zatem, wobec niskiej jakości dowodów, trudno rekomendować leczenie chirurgiczne w tej grupie chorych. Jednak resekcja przerzutów w wątrobie powinna być rozważana w starannie wyselekcjonowanej grupie chorych, u których: - przewiduje się długi okres przeżycia, - nie stwierdzono zmian pozawątrobowych, - występują technicznie radykalne resekcyjne (R0) zmiany ogniskowe. Niewątpliwie potrzebne i konieczne są dalsze badania z randomizacją i prospektywne, uwzględniające podobne kryteria kwalifikacji chorych do resekcji, protokoły leczenia oraz punkty końcowe. Ich celem powinno być porównanie wyników i ustalenie rekomendacji dotyczących resekcji wątroby. Aktualnie stosowanymi metodami leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami do wątroby są chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizacja/radioembolizacja lub termoablacja przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe (III, A). W badaniach klinicznych podejmowane są próby z zastosowaniem terapii, których celem jest wpływ na szlak przemian PKC-MAPK, modyfikujących mechanizmy epigenetyczne (np. Vorinostat) lub inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (niewielkie efekty były obserwowane w badaniach II fazy głównie przy zastosowaniu skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem). Jak

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	dotąd badania te nie przyniosły pozytywnych wyników. Wyjątek stanowi zastosowanie tebentafuspu (IMCgp100) - nowej cząsteczki bispecyficznej ukierunkowanej na limfocyty T przy obecności HLA-002, która pozwala na uzyskanie korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) zarówno w porównaniu do danych historycznych (badanie II fazy - mediana OS 16,8 miesiąca), jak i aktywnego komparatora (badanie III fazy - odsetek OS rocznych 73% vs. 58%, HR (0,51) [I, 2A]. Lek ten został zarejestrowany w Unii Europejskiej w marcu 2022 roku, ale nie jest refundowany w Polsce. Pewną trudnością pozostaje ustalenie czasu trwania leczenia tebentafuspem, ponieważ poprawa przeżyć całkowitych obserwowana jest również w grupie leczonej po progresji choroby. Należy rozważyć kontynuację terapii po progresji przy dobrej tolerancji leczenia. Po podaniu trzech pierwszych dawek leku konieczna jest obserwacja chorego w warunkach szpitalnych z regularną kontrolą parametrów życiowych przez dobę pod kątem potencjalnych powikłań, w tym zespołu uwalniania cytokin. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach, które mają doświadczenie w stosowaniu immunoterapii oraz dostęp do oddziału intensywnej terapii. Chorzy powinni być poinformowani o objawach i postępowaniu w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Dane dotyczące skuteczności chemioterapii są ograniczone, jednak w wybranych sytuacjach można rozważyć jej zastosowanie.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2026)*	Leczenie choroby przerzutowej: badanie kliniczne (preferowane) lub do rozważenia jedna lub więcej z następujących terapii - terapie ukierunkowane na wątrobę (ang. <i>liver-directed therapies</i>): • regionalna izolacja perfuzja wątroby (przezskórna transfuzja wątroby melfalanu) • embolizacja (chemioterapia, promieniowanie, immunoterapia) • procedury ablacyjne (ablacja termiczna, krioterapia) • do rozważenia resekcja i/lub RT (wiązka fotonów lub SRS) w chorobie ograniczonej lub objawowej chorobie w wątrobie) - terapie systemowe: • terapia systemowa (zgodnie z wynikami badania randomizowanego fazy III przeprowadzonego u wcześniej nieleczonych HLA-A* 02:01-pozytywnych pacjentów z przerzutowym UM, randomizowanych do tebentafusp-tebn [bispecyficzne białko] lub terapii zgodnej z wyborem badacza [pembrolizumab, ipilimumab lub dakarabzyna], leczenie tebentafusp-tebn skutkowało dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu do terapii kontrolnej; substancje skuteczne w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry mogą zostać użyte jako terapia pierwszej linii u HLA-A* 02:01-negatywnych pacjentów i po niepowodzeniu tebentafuspu w pierwszej linii u HLA-A* 02:01-pozytywnych pacjentów; jeśli choroba jest ograniczona do wątroby, powinny zostać rozważone regionalne terapie jak chemoembolizacja, radioembolizacja, immunoembolizacja; ponieważ odsetki odpowiedzi na tebentafusp-tebn są niskie, u objawowych pacjentów leczenie ukierunkowane na wątrobę może być lepszą pierwszą terapią paliacyjną lub chorzy ci mogą lepiej odpowiedzieć na ipilimumab/niwolumab)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• najlepsza opieka wspomagająca/paliatywna. Zalecenia te dotyczą choroby, w której większość przerzutów ogranicza się do wątroby - w przeciwnym razie zalecane są z powyższych: badanie kliniczne (preferowane), terapie systemowe (jak wyżej) oraz najlepsza opieka wspomagająca/paliatywna. Następnie po obrazowaniu w celu oceny odpowiedzi lub progresji w przypadku braku dowodów na obecność choroby udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne lub obserwacja, a w przypadku choroby resztkowej lub postępującej krok poprzedni. <u>Szczegóły na temat terapii systemowej</u> Preferowane: - jeśli jest to możliwe i klinicznie uzasadnione zalecane jest włączenie do badania klinicznego; - tebentafusp-tebn u pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych (kategoria 1, tj. jedyna zatwierdzona przez FDA opcja), - inhibitory punktów kontrolnych (niwolumab+ipilimumab). Inne zalecane opcje: - ipilimumab - monoterapia anty PD-1 (pembrolizumab, niwolumab). W szczególnych okolicznościach: - cytotoksyczne terapie: dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, związany z albuminą paklitaksel, karboplatyna + paklitaksel, - terapia celowana (wymienione terapie systemowe nie pokrywają guzów z mutacjami BRAF lub KIT, które są rzadkie w przypadku UM) - trametynib.
Cancer Care Alberta (CCA 2021, CCA 2024)	Aktualizacja z 2024 - zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z chorobą przerzutową: U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie genotypowania krwi pełnej w celu wykrycia obecności antygenu ludzkich leukocytów (HLA)-A*02:01. Tebentafusp można rozważyć w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 i chorobą nieoperacyjną lub przerzutową (poziom wiarygodności danych: I, siła rekomendacji: A). W miarę możliwości zaleca się udział w badaniu klinicznym (poziom wiarygodności danych: V, siła zalecenia: B). Skojarzona immunoterapia ipilimumabem/niwolumabem lub monoterapią niwolumabem lub pembrolizumabem może być oferowana pacjentom z chorobą przerzutową po omówieniu niższej skuteczności w porównaniu z pacjentami z czerniakiem skóry (poziom wiarygodności danych: ipilimumab/niwolumab II, niwolumab II, pembrolizumab III, siła zalecenia: B). Poza badaniami klinicznymi nie zaleca się rutynowego stosowania paliatywnej chemioterapii cytotoksycznej (poziom wiarygodności danych: I i II, siła zalecenia: D). Chirurgiczna resekcja pojedynczych/niewielkich przerzutów do wątroby może przynieść korzyści u ściśle wyselekcjonowanych pacjentów (poziom wiarygodności danych: IV, siła zalecenia: C). W leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka stosowano również metody ablacji, w tym ablację termiczną, ablację za pomocą

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	fal radiowych i radioembolizację (poziom wiarygodności danych: II i IV, siła zalecenia: B). Wytyczne z 2021 - postępowanie w przypadku choroby przerzutowej i pacjentów wysokiego ryzyka (CCA 2021) 1. Obecnie nie ma mocnych dowodów, aby leczyć pacjentów wysokiego ryzyka (monosomia chromosomu 3 i dodatkowy materiał w obrębie długiego ramienia chromosomu 8 [ang. <i>8q gain</i>], CEP 2 lub guzy o grubości > 9 mm) bez zidentyfikowanych przerzutów za pomocą leczenia uzupełniającego w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Jednak stosowanie terapii systemowej jako leczenia uzupełniającego w przypadku wyluszczenia lub ostatecznego napromieniowania jest aktywnym przedmiotem badań, a tam, gdzie to możliwe, uzasadnione jest rozważenie włączenia do badań klinicznych. (Poziom wiarygodności: IV, siła zalecenia: B) <u>2. Leczenie systemowe przerzutów:</u> • Jeśli to możliwe, zaleca się udział w badaniu klinicznym. • Badanie kliniczne III fazy porównujące leczenie tebentafusem z chemio-/immunoterapią wybraną przez badacza u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej oka z dodatnim haplotypem HLA-A 02:01 osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy OS w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem ze współczynnikiem ryzyka (hazard względny, ang. <i>hazard ratio</i>, HR) 0,51 [95%CI: 0,36; 0,71], $p < 0,0001$), faworyzując tebentafusp nad terapią wybraną przez badacza (1-roczone OS 73% vs 59%, mediana OS 22 vs 16 miesięcy). (Poziom wiarygodności: I, siła zalecenia: A) • Prospektywne, nieporównawcze badanie kliniczne II fazy wykazało całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) na poziomie 18% i medianę OS 19,1 miesiąca w kohorcie pacjentów leczonych skojarzeniem ipilimumabu i niwolumabu. (Poziom wiarygodności: II, siła zalecenia: B) • Udokumentowano obiektywne odpowiedzi guza po zastosowaniu pembrolizumabu i niwolumabu w monoterapii. (Poziom wiarygodności: pembrolizumab III niwolumab II, siła zalecenia: B) • Poza badaniem klinicznym nie zaleca się rutynowego stosowania paliatywnej chemioterapii cytotoksycznej; zastosowanie chemioterapii w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem gałki ocznej wiąże się z bardzo niskimi odsetkami obiektywnych odpowiedzi i nigdy nie wykazano, aby wydłużało OS. (Poziom wiarygodności: I, II, siła zalecenia: D) 3. Chirurgiczna resekcja pojedynczych/oligo przerzutów do wątroby może przynieść korzyści u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów; większość pacjentów z przerzutami ma rozsiane zajęcie wątroby i dlatego nie kwalifikuje się do resekcji chirurgicznej. (Poziom wiarygodności: III, IV, siła zalecenia: C) 4. Techniki ablacyjne (tj. termoablacja, radioembolizacja) są stosowane w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej, z dowodami wyższej jakości na poparcie radioembolizacji. (Poziom wiarygodności: II, IV, siła zalecenia: C) Pacjentom kwalifikującym się do leczenia przerzutów należy zapewnić nadzór medyczny (ang. <i>surveillance</i>).
National Cancer	Pozagałkowy i przerzutowy czerniak wewnątrzgałkowy:

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<i>Institute (NCI 2025)</i>	Pozatwardówkowe zajęcie daje złe rokowanie. W przypadku pacjentów z dużym zajęciem guza oczodołu leczenie wymaga wytrzewienia oczodołu. Nie ma jednak dowodów na to, że tak radykalna operacja przedłuży życie. Nie zidentyfikowano skutecznej metody leczenia systemowego pacjentów z przerzutowym czerniakiem gałki ocznej. Dla tych pacjentów opcją jest udział w badaniach klinicznych.
Europejskie (EDF/EADO/EO RTC 2024)**	Terapia systemowa przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka - zalecenie oparte na konsensusie: Tebentafusp należy oferować pacjentom z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka i genotypem HLA A02:01 (poziom zalecenia A, poziom wiarygodności danych 1a, wskaźnik konsensusu: 100% - 23/23). U pacjentów bez genotypu HLA A02:01 oraz u pacjentów z genotypem HLA A02:01 progresującym w trakcie lub po leczeniu tebentafusem należy rozważyć immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 + anty-CTLA4 (poziom zalecenia B, poziom wiarygodności danych 2, wskaźnik konsensusu: 78% - 18/23; 5 wstrzymało się od głosu).
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2025)</i>	Wytyczne dotyczące stosowania tebentafuspsu w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka: Tebentafusp jest zalecany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, do leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka z dodatnim HLA-A*02:01 u dorosłych. Tebentafusp jest zalecany wyłącznie wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z warunkami umowy handlowej. Uzasadnienie rekomendacji: Nie ma standardowego leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego (zaawansowanego) czerniaka błony naczyniowej oka z obecnością HLA-A*02:01. Zazwyczaj pacjentom proponuje się immunoterapie stosowane zazwyczaj w leczeniu czerniaka skóry, takie jak pembrolizumab, lub chemioterapię. Tebentafusp ma na celu leczenie specyficznych cech czerniaka błony naczyniowej oka z obecnością HLA-A*02:01. Dowody z badań klinicznych sugerują, że tebentafusp może wydłużyć życie pacjentów i czas, w którym choroba się pogorszy, w porównaniu ze standardowym leczeniem. Tebentafusp spełnia kryteria leczenia przedłużającego życie u schyłku życia i prawdopodobnie wydłuży życie pacjentów. Uwzględniając niepewność, szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego tebentafusp jest zalecany.
<i>Carter 2025 - UK akt. z 2023 r.</i>	Terapia systemowa przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka: • Brak jest solidnych dowodów potwierdzających poprawę przeżycia w przypadku chemii cytotoksycznej (stopień: B). • Badania dotyczące inhibitorów MEK w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wykazują niską aktywność w przerzutowym UM (stopień: A). • Podobnie, leki celowane, takie jak sunitynib, kabozantynib i sorafenib, nie wykazały skuteczności klinicznej w badaniach klinicznych (stopień: B). • Wskaźniki odpowiedzi na inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego są niskie; ~5% w przypadku leczenia pojedynczym lekiem i

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	12-18% w przypadku leczenia skojarzonego. Wskaźnik korzyści klinicznej może być wyższy (stopień: B). • Chociaż inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego są stosowane jako standard leczenia we współczesnych badaniach klinicznych, ich aktywność nigdy nie była porównywana z placebo lub brakiem leczenia (stopień: B). • Adopcyjna terapia komórkami T wykazała aktywność w pojedynczym badaniu fazy II, ale dane randomizowane lub potwierdzające nie są dostępne (stopień: D). • Tebentafusp wykazał poprawę przeżycia w leczeniu pierwszej linii w randomizowanym badaniu fazy III (w porównaniu z wyborem badacza), a także wydłużenie przeżycia w oddzielnym badaniu jednoramiennym w leczeniu drugiej linii, w porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi (stopień: A). • Tebentafusp wykazuje aktywność tylko u pacjentów z genotypem HLA-A*02:01 (stopień: A). <u>Zalecenia:</u> Należy rozważyć zaoferowanie tebentafuspu pacjentom z dodatnim genotypem HLA-A*02:01 z chorobą przerzutową, którzy mają wystarczający stan sprawności ECOG (stopień: A).

GEP 2 - profil ekspresji genów klasa 2 (ang. *gene expression profile class 2*); SRS - radiochirurgia stereotaktyczna (ang. *stereotactic radiosurgery*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RT - radioterapia.

* uwzględniają leczenie naczyń i ciała rzęskowego, ale nie tęczówki, ponieważ czerniaki tęczówki są rzadkie (3-5% czerniaków błony naczyniowej oka), mają niskie odsetki objawowych przerzutów (ok. 5% w ciągu 5 lat w porównaniu z 15-20% w przypadku czerniaków naczyń i ciała rzęskowego), lepszą prognozę niż inne typy czerniaków błony naczyniowej oka, inny system klasyfikacji i odmienną sygnaturę molekularną; leczenie ich może się różnić; ponadto pacjenci tacy zazwyczaj wykluczani są z dużych badań randomizowanych będących podstawą wystawiania rekomendacji;

** w wytycznych EDF (*European Dermatology Forum*)/EADO (*European Association of Dermato-Oncology*)/EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) dostępny jedynie krótki rozdział na temat czerniaka błony naczyniowej oka; w wytycznych ESMO (*European Society for Medical Oncology*) w ogóle nie wspomniano czerniaka błony naczyniowej oka (ESMO 2020).

NCCN kategoria 1: w oparciu o dowody wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN; 2A: w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus NCCN.

CCA Poziomy dowód: I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań lub badań wykazujących niejednorodność. III Prospektywne badania kohortowe. IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy. Siła zalecenia: A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną; zdecydowanie zalecane. B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane. C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.); opcjonalny. D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; ogólnie niezalecane. E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi; nigdy nie zalecane.

EDF/EADO/EORTC 1. poziom zalecenia A silne zalecenie, B zalecenie, C możliwe zalecenie. 2. poziom wiarygodności danych 1a - jest to najwyższy poziom dowodów, pochodzący z systematycznych przeglądów i metaanaliz dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolowanych; 2 - dowody z dobrze zaprojektowanych, ale nierandomizowanych, kontrolowanych badań kohortowych lub badań typu „case-control”, lub z systematycznych przeglądów takich badań.

KMO 1. Jakość naukowych dowodów: I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności. II Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością. III Prospektywne badania kohortowe. IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. 2. Siła zaleceń: 1 Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2A Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2B Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 3 Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego.

PTO 1. Jakość naukowych dowodów: I. Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności. II. Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. 2. Siła zaleceń: 1. Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu. 2A. Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu. 2B. Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął umiarkowany poziom konsensusu. 3. Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego zespół ekspercki nie osiągnął konsensusu.

UK (Carter 2025): A Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników. B Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+. C Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++. D Poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+. GPP Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne. 1++ Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego. 1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego. 1- Metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego. 2++ Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań typu „przypadek-kontrola”, kohortowych lub badań. Wysokiej jakości badania typu „przypadek-kontrola” lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego. 2+ Dobrze przeprowadzone badania typu „przypadek-kontrola” lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowego. 2- Badania typu „przypadek-kontrola” lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego i znacznym ryzyku braku związku przyczynowego. 3 Badania nieanalityczne, np. raporty przypadków, serie przypadków. 4 Opinia eksperta.

2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo).

W związku z dostępnością raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącego tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (AOTMiT Kimmtrak), liczebność populacji docelowej i chorych rzeczywiście leczonych tebentafusem w kolejnych latach

funkcjonowania programu lekowego oszacowane w tym raporcie (wartości średnie), przyjęto jako oszacowanie podstawowe.

W raporcie tym, w celu oszacowania populacji docelowej, wykonano ekstrapolację danych dotyczących zachorowań zawartych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów dla wskazania C69 (Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka) – patrz tabela poniżej.

Tab. 15. Oszacowanie wielkości populacji osób dla wskazania ICD-10: C69, na podstawie KRN według opracowania własnego AOTMiT (AOTMiT Kimmtrak).

Populacja	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Średnia wartość	625	671	717	765	814	865
Przedział zachorowań*	563-688	604-738	646-789	689-842	733-896	778-951

* Jako przedział przyjęto arbitralne $\pm 10\%$.

Następnie, na podstawie informacji zawartych w raporcie Europejskiej Agencji Leków dla tebentafuspu (EMA raport), w raporcie AOTMiT założono, że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny - A*02:01 (HLA-A*02:01) (AOTMiT Kimmtrak).

W związku z brakiem danych, nie uwzględniono odsetka pacjentów z nieresekcyjnym miejscowym czerniakiem błony naczyniowej oka, co może wpływać na przeszacowanie populacji (AOTMiT Kimmtrak).

W oparciu o powyższe dane oszacowano liczbę osób kwalifikujących się do leczenia tebentafusem w latach 2024 i 2025 na 180 (160 - 200) chorych (AOTMiT Kimmtrak).

Oszacowane wartości zostały uznane za przeszacowane przez analityków oceniających raport w związku z przyjęciem dużego, niekoniecznie odpowiadającego Polsce, odsetka chorych posiadających HLA-A*02:01 (AOTMiT Kimmtrak).

Z chorych tych tylko część skorzysta z leczenia tebentafusem w ramach programu lekowego. W związku ze stosunkowo krótkim spodziewanym czasem leczenia tebentafusem (5,6 mies.) nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 osobolat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 80 osobolat (AOTMiT Kimmtrak).

Szacowania te mogą być obarczone błędem, ze względu na przyjętą dużą liczbę założeń. Ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej (AOTMiT Kimmtrak).

Ostatecznie populację w pierwszym roku obowiązywania programu lekowego oszacowano na 35 (30-40) chorych a od kolejnego roku (okres stabilny) na 75 (70-80) chorych (AOTMiT Kimmtrak).

Obecny wniosek dotyczyć będzie już okresu stabilnego. W związku z powyższym, w oparciu o powyższe wartości w niniejszym raporcie **do analizy podstawowej** przyjęto:

- **liczebność populacji docelowej na 180 chorych;**
- **liczebność populacji leczonej tebentafusem w programie lekowym w I i II roku na 75 (70-80) chorych.**

Należy jednak zwrócić uwagę, poza uwagami samej Agencji, na duże wyekstrapolowane wartości populacji chorych ze wskazaniem C69 (Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka), od których rozpoczęto szacowanie populacji docelowej (patrz tabela powyżej), w porównaniu do nowych zachorowań wg danych KRN (439 w 2020 r., 498 w 2021 r., 518 w 2022 r. i 397 w 2023 r.). Ponadto brak jest informacji na jakiej podstawie przeprowadzono przejście z populacji docelowej (180 chorych) na populację chorych leczonych tebentafusem w kolejnych latach programu lekowego (odpowiednio 35 i 75 chorych).

W związku z powyższym przedstawiono wariant analizy oparty na alternatywnych oszacowaniach (tzw. analiza uzupełniająca) – szczegółowy opis poniżej.

Populacja docelowa wskazana we wniosku została określona w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów (afiliacje patrz rozdz. 7.4), którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku jako średnia z dwóch wariantów oszacowań – dla jednego punkt wyjścia stanowiła zachorowalność a dla drugiego umieralność. Wspomniane badanie ankietowe (patrz rozdz. 7.3) przeprowadzono w ramach przygotowywania raportu złożonego do AOTMiT w 2024 r. w następstwie wpisania tebentafuspu na listę technologii innowacyjnych (TLI 2023) – [REDACTED]
[REDACTED] *Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Kontekst kliniczny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 29 marca 2024 r.*

Próba szacowania populacji bez pomocy ekspertów, wyłącznie w oparciu o dostępne dane literaturowe/epidemiologiczne, nie była możliwa do przeprowadzenia. Wiadomo, że u około 50% pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 (NICE final scope). Jednakże po pierwsze dane na temat zachorowalności i umieralności dostępne na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczą kodu ICD-10 C69, tj. nowotworów złośliwych oka (KRN raporty), podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy dwóch podkodów C69 – czerniaka naczyńówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4). Według danych epidemiologicznych z innych krajów ok. 80% zachorowań w ramach ICD-10 C69 stanowią C69.3 i C69.4 łącznie (NICE final scope, Singh 2011; nie wiadomo jednak, czy taki sam jest udział zgonów z powodu C69.3 i C69.4 w ramach C69). Dla próby szacowania populacji od umieralności wiadomo, że w przypadku choroby przerzutowej 1-roczone przeżycie wynosi ok. 50% (NICE final scope). Nie odnaleziono jednak innych potrzebnych danych pozwalających na dojście do wielkości populacji docelowej w obu przypadkach. Kroki szacowania populacji w oparciu o badanie ankietowe przedstawiono w poniższej tabeli. Wielkość populacji docelowej, tj. liczbę dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii, oszacowano na 82 rocznie (tj. obecnie oraz w I i II roku analizy).

Należy zauważyć, że przyjęte w szacunkach wartości odsetków chorych z HLA-A*02:01 dodatnim są podobne jak w populacji poddanej badaniu przesiewowemu w randomizowanym badaniu klinicznym IMCgp100-202 (na 1072 chorych poddanych ocenie HLA-A*02:01 u 521 nie

występował ludzki antygen leukocytny HLA-A*02:01, u 442 występował, a 109 pacjentów nie poddało się ostatecznie badaniu; Hassel 2023).

W wariancie uzupełniającym przyjęto średnią liczebności populacji docelowej z wariantu A (oszacowanego przez AOTMiT) i B (oszacowanego wg ekspertów), tj. ■ chorych rocznie.

Tab. 16. Liczebność populacji docelowej (badanie ankietowe).

Parametr	Wartość*
WARIANT A	
Liczba zgonów rocznie z powodu nowotworów złośliwych oka (zgony - ICD-10 C69)	110
Odsetek zgonów z powodu UM (czerniak błony naczyniowej oka)	■
Liczba zgonów rocznie z powodu UM	■
Odsetek chorych z 1-rocznym przeżyciem z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Liczba nowych przypadków nieresekcyjnego lub przerzutowego UM (dorośli chorzy) rocznie (dorośli chorzy)	■
Odsetek chorych z HLA-A*02:01 dodatnim UM	■
Liczba dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
WARIANT B	
Liczba chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka, tj. naczyńki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki - nowe zachorowania rocznie (C69.4)	■
Odsetek dorosłych chorych wśród chorych na UM	■
Liczba dorosłych chorych z UM	■
Odsetek chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	■
Odsetek chorych, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	■
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego I linii	■
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	■

* wartości średnie (i zaokrąglone) podane przez ekspertów; w przypadku rozbieżności pomiędzy liczbą chorych a odsetkami w ankietach przyjmowano wartości chorych z ankiety a odsetki obliczano wstecznie w oparciu o podane wartości.

Udział tebentafuspu w docelowej populacji w tym wariancie przyjęto jak w II roku wcześniej wspomnianego badania ankietowego, określonego jako stabilizacja rynku, na ■
 ■ Liczbę chorych leczonych tebentafuspem w kolejnych latach oszacowano zatem na ■ nowych pacjentów rocznie.

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest tebentafusp stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym IMCgp100-202, do którego włączono 278 chorych HLA-A*02:01-dodatnich. Główne kryteria wykluczające z udziału w badaniu obejmowały wcześniejsze leczenie systemowe, klinicznie istotne schorzenia kardiologiczne czy obecność objawowych, nieleczonych przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia, w którym stosowano tebentafusp (N=252) lub do ramienia, w którym stosowano terapię zgodną z wyborem badacza (N=126), to jest pembrolizumab, ipilimumab czy dakarbazynę. Tebentafusp stosowano w cotygodniowym wlewie dożylnym w dawkę 20 mcg w dniu 1, 30 mcg w dniu 8, 68 mcg w dniu 15 i każdego następnego tygodnia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), a drugorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w ocenie badacza według kryteriów RECIST 1.1 (Termedia IMCgp100).

Mediana OS wynosiła 21,7 miesiąca dla chorych otrzymujących tebentafusp i 16 miesięcy w ramieniu kontrolnym (HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71, $p < 0,0001$]). Mediana PFS wynosiła 3,3 miesiąca dla chorych otrzymujących tebentafusp i 2,9 miesiąca dla chorych w ramieniu kontrolnym (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94], $p=0,0139$) (Termedia IMCgp100).

Do najczęstszych działań niepożądanych u chorych otrzymujących tebentafusp należał zespół uwalniania cytokin, wysypka, gorączka, świąd skóry, zmęczenie, nudności, dreszcze, ból brzucha, obrzęki, niedociśnienie, bóle głowy i wymioty. Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne obejmowały zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny, glukozy, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Termedia IMCgp100).

W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 tebentafusp został zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (EMA news).

Tebentafusp otrzymał status przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierocego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (Immunocore).

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tebentafuspu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Komisji Europejskiej (ang. *European Commission*, EC; Kimmtrak ChPL).

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Kimmtrak® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 100 mikrogramów/0,5 mL (1 fiolka)
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: jeszcze nieprzydzielony
Substancja czynna	Tebentafusp
Wskazanie rejestracyjne	Tebentafusp jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.
Wnioskowane wskazanie	Tebentafusp jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.
Dawkowanie*	Zalecana dawka tebentafuspu to 20 mikrogramów w dniu 1, 30 mikrogramów w dniu 8, 68 mikrogramów w dniu 15, a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień. Należy kontynuować leczenie tebentafuspem, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności. <u>Premedykacja</u> W celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z zespołem uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) należy podawać płyny dożylne przed rozpoczęciem infuzji tebentafuspu w oparciu o ocenę kliniczną i stan nawodnienia pacjenta. W przypadku pacjentów z istniejącą już wcześniej niewydolnością nadnerczy otrzymujących leczenie podtrzymujące kortykosteroidami ogólnoustrojowymi należy rozważyć dostosowanie dawki kortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia. <u>Dostosowanie dawki</u> Nie zaleca się zmniejszania dawki tebentafuspu. Stosowanie tebentafuspu należy wstrzymać lub przerwać w celu leczenia działań niepożądanych zgodnie z opisem w tabeli 1 i tabeli 2 ChPL (Kimmtrak ChPL). W przypadku podejrzenia CSR należy rozpoznać objawy i natychmiast je leczyć zgodnie z zaleceniami w tabeli 1 ChPL. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ostrych reakcji skórnych, patrz tabela 2 ChPL (Kimmtrak ChPL).
Droga podania	Podanie dożylne (zalecany czas trwania infuzji to 15 do 20 minut)

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tebentafusp to bispecyficzne białko fuzyjne, złożone z receptora komórek T (TCR; domena docelowa) połączonego z fragmentem przeciwciała łączącego się z CD3 (antygen różnicowania komórkowego 3; domena efektorowa). Koniec TCR wiąże się z dużym powinowactwem z peptydem gp100 prezentowanym przez ludzki antygen leukocytarny - A*02:01 (HLA-A*02:01) na powierzchni komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa wiąże się z receptorem CD3 na poliklonalnej komórce T. Synapsa immunologiczna powstaje, gdy domena docelowa TCR tebentafuspu łączy się z komórkami czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa CD3 łączy się z poliklonalnymi komórkami T. Ta synapsa immunologiczna skutkuje przekierowaniem i aktywacją poliklonalnych komórek T, niezależnie od ich pierwotnej swoistości w stosunku do TCR. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.
--	---

* Tebentafusp powinien być podawany pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych i przygotowanego do leczenia zespołu uwalniania cytokin w warunkach, w których natychmiast dostępne jest kompletne wyposażenie do resuscytacji. Zaleca się hospitalizację przez co najmniej trzy pierwsze infuzje tebentafuspu. Pacjenci leczeni tebentafuspem muszą mieć genotyp HLA-A*02:01 potwierdzony za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 18. Status rejestracyjny tebentafuspu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.04.2022 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1630/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Tebentafusp jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.
Status leku sierocego	Tak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

* Otrzymał status leku sierocego w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w dniu 19 lutego 2021 r.; ** Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących przedawkowania tebentafuspu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych oraz należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tebentafuspem były zespół uwalniania cytokin (88%), wysypka (85%), gorączka (79%), świąd (72%), zmęczenie (66%), nudności (56%), dreszcze (55%), ból brzucha (49%), obrzęk (49%), hipo-/hiperpigmentacja (48%), niedociśnienie (43%), suchość skóry (35%), ból głowy (32%) i wymioty (34%).

Działania niepożądane prowadziły do całkowitego przerwania leczenia u 4% pacjentów otrzymujących tebentafusp. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania tebentafuspu był zespół uwalniania cytokin.

Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem podania co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 26% pacjentów leczonych tebentafuspem (podawanym raz na tydzień) i prowadziły do pominięcia mediany jednej dawki. Działania niepożądane wymagające przerwania podawania dawki u $\geq 2\%$ pacjentów obejmowały zmęczenie (3%, stopnia 1-3), gorączkę (2,7%, stopnia 1-3), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%, stopnia 1-4), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,4%, stopnia 1-3), ból brzucha (2,1%, stopnia 1-3) i zwiększenie aktywności lipazy (2,1%, stopnia 1-3).

Działania niepożądane, które prowadziły do zmiany co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 4,2% pacjentów z grupy pacjentów leczonych tebentafuspem. Działaniami niepożądanymi, w przypadku których wymagana była zmiana dawki u $\geq 1\%$ pacjentów, były zespół uwalniania cytokin (1,9%, stopnia 1-3) i niedociśnienie (1,1%, stopnia 2-4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane, które wystąpiły u 378 pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w dwóch badaniach klinicznych (IMCgp100-102 i IMCgp100-202) otrzymujących zalecany schemat dawkowania tebentafuspu wynoszący 20 mikrogramów w dniu 1, 30 mikrogramów w dniu 8 oraz 68 mikrogramów w dniu 15, a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA i według preferowanych terminów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 19. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tebentafusem w monoterapii.

Klasy układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipokaliemia
Niezbyt często	Zespół lizy guza
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy ² , zawroty głowy, parestezja
Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia ²
Często	Zaburzenia rytmu serca ² , migotanie przedsionków ²
Niezbyt często	Dławica piersiowa ² , niewydolność serca ²
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nudności ² , wymioty ² , biegunka, ból brzucha, zaparcie, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd, suchość skóry, hipo-/hiperpigmentacja ⁴ , rumień
Często	Łysienie, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból kończyn
Często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
	Gorączka ² , zmęczenie ³ , dreszcze ² , obrzęk ⁵ , choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Klasy układów i narządów	Działania niepożądane
Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

¹ CRS oceniano na podstawie konsensusu ASTCT dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia CRS. Podano oceniony CRS zamiast CRS zgłaszanego przez badacza.

² Niektóre zdarzenia mogą być związane z CRS lub mogą być zgłaszane jako zdarzenia izolowane.

³ Obejmuje zmęczenie i astenię.

⁴ Obejmuje siwienie nabyte, piegi, przebarwienie rzęs, hipopigmentację rzęs, zmianę koloru włosów, plamę soczewicowatą, zaburzenia pigmentacji, depigmentację siatkówki, depigmentację skóry, przebarwienie skóry, hiperpigmentację skóry, hipopigmentację skóry, plamę soczewicowatą słoneczną, bielactwo nabyte.

⁵ Obejmuje obrzęk oka, opuchnięcie oka, obrzęk powieki, opuchnięcie okolic okołoooczodołowych, obrzęk okołoooczodołowy, opuchnięcie powieki, obrzęk gardła, obrzęk warg, opuchnięcie warg, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, zlokalizowany obrzęk, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchnięcie obwodowe, opuchnięcie, opuchnięcie twarzy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W badaniu klinicznym IMCgp100-202 zespół uwalniania cytokin (oceniony na podstawie konsensusu ASTCT dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia 2019) wystąpił u 89% pacjentów leczonych tebentafuspem. Łączna częstość występowania CRS obejmowała 12% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 1, 76% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 2, oraz 0,8% przypadków, u których wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Najczęściej obserwowanymi objawami towarzyszącymi CRS były dreszcze, nudności, wymioty, zmęczenie, niedociśnienie i ból głowy. Zdarzenia stopnia 3, które można zaobserwować w związku z CRS, obejmują tachykardię, hipoksję, dławicę piersiową, trzepotanie przedsionków i zaburzenia czynności lewej komory.

Większość (84%) epizodów CRS rozpoczęła się w dniu infuzji. Mediana czasu do ustąpienia CRS wynosiła 2 dni. Wystąpienie CRS rzadko (1,2%) prowadziło do przerwania leczenia. Wszystkie objawy CRS miały odwracalny charakter i zwykle były leczone płynami dożylnymi, lekami przeciwgorączkowymi lub pojedynczą dawką kortykosteroidu. Dwóch pacjentów (0,8%) otrzymało tocilizumab.

Ostre reakcje skórne

W badaniu IMCgp100-202 ostre reakcje skórne wystąpiły u 91% pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK, w tym wysypka o dowolnym stopniu nasilenia (83%), świąd (69%), rumień (25%) i obrzęk skórny (27%). Większość reakcji skórnych była stopnia 1 (28%) lub 2 (44%), a u niektórych pacjentów leczonych tebentafuspem wystąpiły zdarzenia stopnia 3 (21%). Wśród pacjentów z zaobserwowaną wysypką często występowała wysypka (55%), wysypka plamisto-grudkowa (31%) i złuszczenie skóry (21%). Działania niepożądane stopnia 3 w postaci wysypki zgłaszano u 5% pacjentów i obejmowały wysypkę (2,4%) i wysypkę plamisto-grudkową (1,6%).

Ostre reakcje skórne zwykle występowały po każdej z pierwszych trzech infuzji tebentafuspu, przy czym częstość występowania reakcji $\geq$ stopnia 3 zmniejszała się (dawka

1; 17%, dawka 2; 10%, dawka 3; 8%, dawka 4; 3%). Mediana czasu do wystąpienia ostrych reakcji skórnych wynosiła 1 dzień w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym KIMMTRAK, a mediana czasu do uzyskania poprawy do $\leq$ stopnia 1 wynosiła 6 dni.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniu IMCgp100-202, w którym u 95% pacjentów istniały już wcześniej przerzuty do wątroby, obserwowano zwiększenie aktywności ALAT/AspAT do $\geq$ stopnia 1 u 65% pacjentów leczonych tebentafuspem. Zwiększenie stężenia bilirubiny zgłaszano u 27% pacjentów i było ono związane przede wszystkim z powiększeniem rozmiaru przerzutów do wątroby. Większość przypadków zwiększenia aktywności ALAT/AspAT stopnia 3 lub 4 występowała głównie w ciągu pierwszych 3 infuzji tebentafuspu. U większości pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT/AspAT stopnia 3 lub 4, poprawa do $\leq$ stopnia 1 następowała w ciągu 7 dni.

Immunogenność

Pojawiające się podczas leczenia przeciwciała przeciwlukowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) przeciwko tebentafuspowi wykryto odpowiednio u 33% i 29% pacjentów otrzymujących tebentafusp we wszystkich grupach dawkowania w badaniu IMCgp100-102 i IMCgp100-202. Mediana czasu do wystąpienia ADA wynosiła 6 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia tebentafuspu.

Nie było dowodów na wpływ ADA na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność tebentafuspu, chociaż mała liczba pacjentów, u których wystąpiło wysokie miano ADA, uniemożliwia wyciągnięcie stanowczych wniosków dotyczących ich wpływu klinicznego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

3.2.1 Warunki refundacji

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują przywrócenie programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”, w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, w ramach nowej grupy limitowej, takiej jak poprzednio.

Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena	Bez RSS: cena zbytu netto 43 074,00 PLN/opak., cena hurtowa brutto 48 679,92 PLN/opak.; z RSS: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny (0,00 PLN)
Grupa limitowa	1304.0, Tebentafusp
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Stosowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kryteria kwalifikacji do leczenia tebentafusem 1) wzrost lub zagrożenie rozwoju guza poza gałkę oczną i brak możliwości postępowania terapeutycznego po zastosowaniu dostępnych metod leczenia miejscowego (dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej); - lub 2) obecność przerzutów czerniaka błony naczyniowej stwierdzana w badaniach obrazowych wymienionych w punkcie „badania przy kwalifikacji do leczenia”; 3) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie czerniaka błony naczyniowej oka; 4) potwierdzona obecność antygenu leukocytarnego (HLA)-A*02:01; 5) wiek 18 lat i powyżej; 6) stopień sprawności 0 lub 1 według skali ECOG; 7) odstęp QTc $\leq$ 500 ms; 8) brak wcześniejszej terapii systemowej czerniaka błony naczyniowej oka (nie dotyczy terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowanej w leczeniu radykalnym pacjentów z chorobą miejscową); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących i stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL lub wiedzę medyczną; 13) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.

	Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) test do genotypowania HLA w celu potwierdzenia występowania u pacjenta genotypu HLA-A*02:01; 2) badanie histologiczne lub cytologiczne w celu potwierdzenia czerniaka błony naczyniowej oka; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (sód i potas); 11) badanie ultrasonograficzne gałki ocznej w celu oceny wielkości guza (w przypadku choroby pierwotnej); 12) badania obrazowe potwierdzające obecność przerzutów: a) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu, b) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, c) badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 13) elektrokardiogram (EKG) z oceną odstępu QTc (w przypadkach wątpliwych - konsultacja kardiologiczna); 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 15) pełne badanie przedmiotowe z oceną całej skóry; 16) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi; 8) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (sód i potas); 9) pełne badanie przedmiotowe z oceną całej skóry; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11) EKG z oceną odstępu QTc w razie wskazań klinicznych; Badania wykonuje się co minimum 3 tygodnie (+/- 1 tydzień) Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. 2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia

1) ocena kliniczna wraz z diagnostyką obrazową celem obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie:

- a) ultrasonografia gałki ocznej,
- b) TK lub MR głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;

Badania wykonuje się co 12 tygodni.

Badania obrazowe w celu ponownej oceny skuteczności leczenia po pseudoprogresji należy wykonać w odstępie 4 tygodni od oceny, w której wykazano pseudoprogresję.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:

- 1) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,
- 2) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),
- 3) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, w miarę możliwości z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, które były zastosowane podczas kwalifikacji do leczenia.

Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

- a) przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 21,7 miesiąca;
- b) przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 3,3 miesiąca;
- c) najlepsza ogólna odpowiedź (BoR), z oczekiwaną medianą 0,4%;
- d) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 10,3%;
- e) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - z oczekiwaną medianą 9,9 miesiąca;
- f) czas do odpowiedzi (TTR) - z oczekiwaną medianą 2,9 miesiąca;
- g) wskaźnik kontroli choroby (DCR), tj. odsetek pacjentów, u których nastąpiła pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź lub ustabilizowanie choroby - z oczekiwaną medianą 31%;
- h) jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D,5L) - oczekiwany jest brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.

	3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).
Dawkowanie	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Dawkowanie Maksymalne dawki tebentafuspu: 1) 20 µg - 1. dnia; 2) 30 µg - 8. dnia; 3) 68 µg - 15. dnia; następnie 68 µg co tydzień.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	1) progresja choroby ocenianej zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; Dopuszcza się możliwość kontynuacji leczenia w programie u chorych z progresją choroby w przypadku: ▫ braku klinicznych objawów progresji, ▫ braku pogorszenia stanu sprawności według kryteriów ECOG, ▫ braku zagrożenia niewydolnością narządów. Należy przerwać leczenie, które było kontynuowane po progresji, gdy stwierdza się co najmniej jedno z poniższych: a) ponowny wzrost sumy wymiarów ocenianych zmian (z uwzględnieniem nowych zmian mierzalnych) o co najmniej 20% z jednoczesnym wzrostem tej sumy o co najmniej 5 mm, b) jednoznaczna progresja zmian pozostałych, c) nowa zmiana. 2) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności o 1 lub 2 stopnie, w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 wg skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie (a właściwie przywrócenie) programu lekowego (Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka), w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W przypadku zakończenia refundacji tebentafuspu nie byłby on refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do tebentafuspu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do tebentafuspu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**

Tebentafusp jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, takiej jak poprzednio („1304.0, Tebentafusp”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie tebentafuspu do odrębnej grupy limitowej (takiej jak poprzednio) w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

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

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

Ceny tebentafuspu (Kimmtrak®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mikrogramów/0,5 mL, 1 fiolka, patrz tabela poniżej) przyjęto, zgodnie z danymi Wnioskodawcy, jak w obecnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, tj. cena zbytu netto: 43 074,00 PLN/fiolkę, urzędową cenę zbytu 46 519,92 PLN/fiolkę i cenę hurtową brutto 48 679,92 PLN/fiolkę (Obwieszczenie MZ).

Tab. 22. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kimmtrak 100 µg	43 074,00	46 519,92	48 679,92	48 679,92	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 2000 PLN.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się [REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tab. 23. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.

Zawartość opakowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Kimmtrak 100 µg	[REDACTED]	[REDACTED]

CHB - cena hurtowa brutto.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ) w następstwie opracowania przygotowanego przez AOTMiT w ramach

tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI 2023), w następstwie którego znalazł się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r. (AOTMiT BIP).

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tebentafuspu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia rekomendacji opublikowanych do dnia 06.03.2026 r.:

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

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla tebentafuspu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	Tebentafusp w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka błony naczyniowej oka z dodatnim HLA-A*02:01 u dorosłych	Tebentafusp jest zalecany , zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, do leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka z dodatnim HLA-A*02:01 u dorosłych. Tebentafusp jest zalecany wyłącznie wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z warunkami umowy handlowej.
SMC 2025	Tebentafusp w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka z dodatnim antygenem ludzkich leukocytów (HLA)-A*02:01.	Tebentafusp (Kimmtrak®) nie jest zalecany do stosowania przez NHSScotland. Tebentafusp poprawił całkowite przeżycie w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza u dorosłych z dodatnim antygenem (HLA)-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych przedstawione przez firmę zgłaszającą było niewystarczające, a ponadto firma nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC. Firma zgłaszająca wniosek zadeklarowała zamiar ponownego złożenia wniosku. Ponownie złożony wniosek jest w trakcie oceny (https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tebentafusp-kimmtrak-2nd-resub-smc2910/).
AWMSG 2022	Tebentafusp do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.	Brak rekomendacji ze względu na to, że produkt podlega ocenie NICE
NCPE 2025	Tebentafusp w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka z dodatnim antygenem ludzkich leukocytów (HLA)-A*02:01.	Oczekiwanie na złożenie pełnej oceny technologii medycznych (HTA) przez Wnioskodawcę

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS: 2022a, 2022b, 2023a i 2023b	Tebentafusp do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Pozytywna w odniesieniu do wczesnego dostępu (ang. <i>early access</i> ; z 27.01.2022 r. i 13.07.2022 r., przedłużenie 05.10.2023 r.) oraz refundacji (z 04.01.2023 r.; tebentafusp zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści - ASMR III).
NHCI 2025	Tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Pozytywna - refundacja Tebentafusp (Kimmtrak®) z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego.
G-BA 2024	Tebentafusp do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Wskazanie na znaczącą dodatkową korzyść tebentafuspu.
IQWiG 2024	Tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Wskazanie na znaczącą dodatkową korzyść tebentafuspu.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC 2023	Tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Pozytywna (dotyczy resubmisji). PBAC uznał, że zmiany w proponowanych ograniczeniach, modelu ekonomicznym i szacunkach wpływu finansowego, wprowadzone w ponownym zgłoszeniu, odpowiednio rozwiąły jego wcześniejsze obawy i uznał, że tebentafusp będzie akceptowalnie opłacalny przy cenie zaproponowanej w ponownym zgłoszeniu.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023	W leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Pozytywna - refundacja na podstawie kryteriów klinicznych i/lub warunków (m.in. pacjent musi mieć: dobry stan ogólny, stabilną klinicznie chorobę ośrodkowego układu nerwowego lub brak przerzutów do mózgu).
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv)

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ).⁷ Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym): carboplatinum (ogólnie w C69 - nowotwór złośliwy oka), cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazine, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum⁸.

⁷ Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) dostępny jest również program leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) (Załącznik B.59. do Obwieszczenia MZ). Schorzenie to nie dotyczy jednak czerniaka błony naczyniowej oka, tj. naczyniówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4).

⁸ Finansowanie temozolomidu dotyczy tylko chorób oznaczonych kodami C69.2 (siatkówka) i C69.6 (oczodół) i to u dzieci do 18 roku życia.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania. Uwzględniono schematy farmakologiczne, które potencjalnie mogą być zastępowane przez tebentafusp.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry (AOTMiT 2016).

W leczeniu pacjentów z UM z przerzutami nie ma zdefiniowanej preferowanej terapii (EURACAN 2019, Carvajal 2017, Rantala 2022). Brak określonego wytycznymi leczenia standardowego powoduje, że leczenia chorych w praktyce opiera się na indywidualnej ocenie i preferencjach lekarza, a przede wszystkim możliwościach danego ośrodka (np. refundacja leków immunoonkologicznych). Brak jednoznacznego schematu leczenia w I i kolejnych liniach wynika z braku skuteczności dotychczas dostępnych leków, tj. braku istotnych różnic w przeżyciu całkowitym (zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego opcji z ostatnich 40 lat – Rodriguez-Vidal 2020).

Nie ma standardowego leczenia onkologicznego dla pacjentów z UM z przerzutami (EURACAN 2019, Carvajal 2017, Rantala 2022). Zgodnie z *National Institute for Health and Care Excellence* osobom z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem błony naczyniowej proponuje się zwykle immunoterapię, chociaż dowody na to opierają się na czerniaku skóry (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab) (NICE final scope). Jednakże stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, a także BRAF/MEK, dają gorsze wyniki w porównaniu z czerniakiem skóry (EURACAN 2019). Alternatywą dla immunoterapii jest chemioterapia dakarbazyną. Dakarbazyna to opcja chemioterapeutyczna w leczeniu czerniaka skóry, która jest również stosowana w czerniaku błony naczyniowej oka, pomimo nieodłącznych różnic między tymi odrębnymi molekularnie chorobami i jej ograniczonej aktywności. Inne schematy

chemioterapii badane w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka również nie przyniosły satysfakcjonujących rezultatów (Carvajal 2017).

Chorzy, którzy nie kwalifikują do leczenia aktywnego powinni otrzymać najlepszą opiekę wspomagającą (podawana jest jedynie w celu leczenia objawów związanych z przerzutami dodatkowo razem z leczeniem aktywnym lub jako opieka końca życia u chorych; brak jest standaryzacji BSC w badaniach klinicznych, co również wskazuje na to, jak specyficzną i trudną w leczeniu chorobą jest z UM z przerzutami).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 2.1.7), w leczeniu przerzutowego UM – poza tebentafusem – brak jest terapii, które w sposób jednoznaczny i spójny wykazałyby poprawę wyników klinicznych (NCCN 2026, KMO 2024, NICE 2025). Postępowanie ma w dużej mierze charakter eksperymentalny, a rekomendowanym podejściem jest udział pacjentów w badaniach klinicznych (NCCN 2026, NCI 2025, CCA 2024).

Ponieważ leki stosowane w czerniaku skóry słabo działają w czerniaku błony naczyniowej oka i nie ma leku z wyboru (poza tebentafusem zalecanym u pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych z przerzutowym UM nieleczonym wcześniej systemowo; NCCN 2026, KMO 2024, NICE 2025), w badaniu klinicznym dla tebentafuspu w analizowanym wskazaniu komparator stanowił koszyk terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilumabem lub dakarbazyną (badanie MCgp100-202; Nathan 2021, Hassel 2023). Podejście z komparatorem zagregowanym adresuje specyfikę choroby, dla której nie ma terapii preferowanej, i tym samym jest najbliższe praktyce klinicznej.

Zgodnie z zapisami programu lekowego (m.in. ograniczenie leczenia do chorych ECOG 0-1) i przedmiotem niniejszego wniosku z leczenia tebetafusem mogą skorzystać chorzy, którym można podać terapię aktywną, a więc najlepsza opieka wspomagająca nie stanowi komparatora dla tebentafuspu. Podobnie zostało to zdefiniowane i zaakceptowane w dokumencie NICE final scope.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym): carboplatinum (ogólnie w C69 - nowotwór złośliwy oka), cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum.

Immunoterapia nie jest objęta refundacją w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce i nie jest dostępna jako opcja terapeutyczna.

Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

Ponadto potwierdzają to wyniki doświadczeń polskich opublikowane w 2024 r. W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Chorzy leczeni byli głównie chemioterapią. W pierwszej linii najczęściej stosowanym schematem leczenia był schemat CVD (cisplatyna, winblastyna i **dakarbazyna**; 63 pacjentów) i BOLD (**dakarbazyna**, winkrystyna, bleomycyna i lomustyna; 47 pacjentów); inne schematy obejmowały paklitaksel, fotemustynę, lomustynę, związki platyny, **dakarbazynę**, winblastynę, winkrystynę, cyklofosfamid w monoterapii lub w różnych kombinacjach. W drugiej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były paklitaksel w monoterapii (29 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (5 pacjentów), CVD (13 pacjentów) i BOLD (8 pacjentów). W trzeciej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były BOLD (10 pacjentów) i paklitaksel w monoterapii (9 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (6 pacjentów) (Rutkowski 2024).

W związku z tym, że w Polsce immunoterapia nie jest refundowana a w publikacji Rutkowski 2024 i w badaniu ankietowym (patrz wyżej) eksperci wskazali, że [REDAKTOWANE] jako koszty chemioterapii w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto konserwatywnie koszt dakarbazyny ([REDAKTOWANE] - ponadto jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu, tj. związany z wyższymi kosztami niż monoterapia dakarbazyną). [REDAKTOWANE]

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Dakarbazyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dakarbazyny. Dane dotyczące dakarbazyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Rejestru Produktów Leczniczych (Detimedac ChPL).

Tab. 25. Charakterystyka dakarbazyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 05909991029500 Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 05909991029609
---	--

	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 05909991029708 Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 05909991029807*
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AX04
Substancja czynna	dakarbazyna
Wskazania do stosowania	Dakarbazyna jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem złośliwym przerzutowym. Inne wskazania do stosowania dakarbazyny jako elementu chemioterapii skojarzonej to: – zaawansowana choroba Hodgkina, – zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego).**
Dawkowanie	Dakarbazyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie z zakresu onkologii lub hematologii. Dakarbazyna jest wrażliwa na światło. Po odtworzeniu roztwór produktu leczniczego należy odpowiednio zabezpieczyć przed światłem (również podczas podawania - należy stosować światłoodporny zestaw infuzyjny). Podczas wstrzykiwań należy zachować ostrożność w celu uniknięcia podania produktu leczniczego poza naczynie, ponieważ powoduje to miejscowy ból i uszkodzenie tkanek. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego, a pozostałą część dawki należy podać do innej żyły. Czerniak złośliwy przerzutowy (pominięto pozostałe wskazania) Dakarbazynę w monoterapii można podawać w iniekcji dożylniej w dawkach od 200 do 250 mg/m ² powierzchni ciała/dobę przez 5 dni w odstępach 3-tygodniowych. Zamiast iniekcji dożylniej (bolusa), dakarbazynę można podać w krótkiej infuzji (w ciągu 15 do 30 minut). Produkt leczniczy można również podać w dawce 850 mg/m ² p.c. w 1. dobie, a następnie podawać co 3 tygodnie w infuzji dożylniej. Lekarz prowadzący leczenie decyduje o czasie jego trwania w sposób indywidualny, uwzględniając rodzaj choroby i stopień jej zaawansowania, zastosowane leczenie skojarzone oraz odpowiedź na dakarbazynę i występujące u chorego działania niepożądane. W czerniaku przerzutowym czas trwania leczenia zależy od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego u danego pacjenta. Czerniak przerzutowy błony naczyniowej oka w parciu o badanie IMCgp100-202 (Nathan 2021): Dożylnie w dawce 1000 mg/m ² w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu.
Droga podania	Dożylna***
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dakarbazyna jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Działanie przeciwnowotworowe jest wynikiem hamowania

	wzrostu komórek niezależnie od fazy cyklu komórkowego oraz blokowania syntezy DNA. Wykazano również, że ten produkt leczniczy ma działanie alkilujące, a ponadto może wpływać na szereg innych mechanizmów cytostatycznych. Uważa się, że dakarbazyna jako taka nie wykazuje działania przeciwnowotworowego. Jednak w wyniku demetylacji mikrosomalnej ulega ona szybkiej przemianie do 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu i kationu metylowego, który odpowiada za działanie alkilujące produktu leczniczego.
--	---

* wymieniono preparaty refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ); ** Wskazania wymienione w ChPL; ponadto dakarbazyna refundowana jest we wskazaniach określonych kodami ICD-10 (m.in. C69.3 i C69.4) w załączniku C.16 do listy leków refundowanych (Obwieszczenie MZ); *** Dawki do 200 mg/m² można podawać w wolnej iniekcji dożylniej. Większe dawki (od 200 do 850 mg/m²) należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 15 do 30 minut. Przed podaniem produktu leczniczego zaleca się skontrolowanie drożności żyły przez przepłukanie jej 5 do 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% glukozy. Te same roztwory należy zastosować po zakończeniu wlewu w celu wypłukania pozostałości produktu leczniczego z rurek infuzyjnych (Detimedac ChPL).

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dakarbazyny.

Tab. 26. Status rejestracyjny dakarbazyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopad 2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 stycznia 2018. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 100 mg 20781, 200 mg: 20782, 500 mg 20783, 1000 mg 20784.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Patrz tabela wyżej
Status leku sierociego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.1.1 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania dakarbazyny:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i karmienie piersią,
- leukopenia i (lub) małopłytkowość,
- ciężka choroba wątroby lub nerek,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce lub jednoczesne stosowanie fotemustyny.

4.2.1.2 Przedawkowanie

Do najważniejszych spodziewanych skutków przedawkowania należy znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, do aplazji szpiku włącznie. Powikłanie to może wystąpić z opóźnieniem nawet do dwóch tygodni.

Nadir leukocytów i płytek może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. W przypadku, gdy przedawkowanie jest podejrzewane, ale niepotwierdzone, istotne jest długotrwałe, staranne monitorowanie parametrów hematologicznych. Nie jest znany żaden środek neutralizujący skutki przedawkowania dakarbazyny, dlatego należy dążyć do tego, aby nie dopuścić do takiego zdarzenia.

4.2.1.3 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (brak łaknienia, nudności i wymioty) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość. Te ostatnie są zależne od dawki i występują z opóźnieniem (wartości minimalne obserwuje się po 3 - 4 tygodniach).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 27. Działania niepożądane dakarbazyny.

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Niezbyt często</u> Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> Niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość <u>Rzadko</u> Pancytopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Rzadko</u> Bóle głowy, zaburzenia widzenia, dezorientacja, ospałość, drgawki, parestezje twarzy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Rzadko</u> Nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Brak łaknienia, nudności, wymioty <u>Rzadko</u> Biegunka

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Rzadko</u> Martwica wątroby spowodowana chorobą wenookluzyjną (ang. <i>veno-occlusive disease</i> , VOD) Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego) (potencjalnie prowadzącym do śmierci)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Rzadko</u> Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często</u> Wypadanie włosów, przebarwienia, nadwrażliwość na światło <u>Rzadko</u> Rumień, wysypka plamisto-grudkowa, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często</u> Objawy grypopodobne <u>Rzadko</u> Podrażnienie w miejscu podania
Badania diagnostyczne	<u>Rzadko</u> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fosfatazy, AspAT, AlAT), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty są częste i znacznie nasilone. W rzadkich przypadkach obserwuje się biegunkę.

Zmiany liczby krwinek (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość) są częste, zależne od dawki i występują z opóźnieniem (wartości minimalne niejednokrotnie pojawiają się dopiero po 3 - 4 tygodniach). W rzadkich przypadkach opisywano pancytopenię i agranulocytozę.

Objawy grypopodobne z uczuciem wyczerpania, dreszczami, gorączką i bólami mięśniowymi obserwowano sporadycznie podczas podawania dakarbazyny lub często w ciągu kilku dni po podaniu. Objawy te mogą powracać w trakcie kolejnej infuzji.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fosfatazy zasadowej, AspAT, AlAT) i zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) obserwuje się w rzadkich przypadkach.

Martwicę wątroby spowodowaną niedrożnością żył wewnątrzwątrobowych (chorobą wenookluzyjną wątroby) obserwowano w rzadkich przypadkach po podaniu dakarbazyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Opisany zespół chorobowy występował przeważnie podczas drugiego cyklu leczenia. Do objawów zalicza się gorączkę, eozynofilię, bóle brzucha, powiększenie wątroby, żółtaczkę i wstrząs; pogorszenie stanu chorego następuje szybko, w ciągu kilku godzin lub dni. Ponieważ opisano przypadki śmiertelne, należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność częstego monitorowania wielkości wątroby i parametrów czynnościowych oraz liczby krwinek (zwłaszcza granulocytów kwasochłonnych). W pojedynczych przypadkach u chorych z podejrzeniem choroby wenookluzyjnej wątroby,

dobrze efekty dawało wczesne leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów (na przykład hydrokortyzonu w dawce 300 mg/dobę), w skojarzeniu z lub bez fibrynolitycznych produktów leczniczych, takich jak heparyna lub tkankowy aktywator plazminogenu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Podrażnienie w miejscu podania i niektóre ogólnoustrojowe działania niepożądane uważane są za skutek tworzenia się produktów fotodegradacji produktu leczniczego.

Rzadko mogą występować działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, zaburzenia widzenia, dezorientacja, ospałość i drgawki. Parestezje i nagłe zaczerwienienie skóry twarzy mogą pojawić się wkrótce po wykonaniu iniekcji produktu leczniczego. Rzadko obserwowano skórne reakcje alergiczne w postaci rumienia, wysypki plamisto-grudkowej lub pokrzywki. Wypadanie włosów, przebarwienia i nadwrażliwość skóry na światło były opisywane niezbyt często. Istnieją rzadkie doniesienia o reakcjach anafilaktycznych.

Nieumyślne wstrzyknięcie produktu leczniczego poza żyłę może spowodować miejscowy ból i martwicę.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA Guidance 2018):

- przeżycie całkowite (konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) lub przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie w badaniach);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie w badaniach).

Należy w tym miejscu podkreślić, że według prof. Rutkowskiego, PFS nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. Głównym założeniem w przypadku stosowania PFS do oceny efektów leczenia systemowego przeciwnowotworowego jest twierdzenie, że jeżeli terapia opóźnia progresję choroby, to chory żyje dłużej. Powyższe twierdzenie zostało dotychczas potwierdzone jedynie w kilku nowotworach - w zaawansowanym raku jelita grubego, raku żołądka, raku nerki oraz raku jajnika (Saad 2010, Shitara 2012, Buyse 2007, Sherrill 2012, Rutkowski 2016). Ponadto w 3 badaniach klinicznych III fazy - z losowym doбором chorych do zastosowania immunoterapii - zaobserwowano, że pomimo braku poprawy PFS wykazano wydłużenie OS (badanie z sipuleucelem T w zaawansowanym raku gruczołu krokowego i 2 badania z ipilimumabem u

chorych na zaawansowane czerniaki) (Kantoff 2010, Hodi 2010, Robert 2011, Rutkowski 2016). Za bezwzględnie najlepszy punkt końcowy oceny leczenia danego nowotworu uważany jest więc parametr OS (Rutkowski 2016).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie bez progresji choroby (PFS),
- najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR):
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa),
 - choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD),
 - progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD),
 - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), zdefiniowany jako CR (odpowiedź całkowita, ang. *complete response*) lub PR (odpowiedź częściowa, ang. *partial response*), lub SD (choroba stabilna, ang. *stable disease*) ≥ 12 tyg.,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR),
- jakość życia – w badaniu IMCgp100-202 oceniona w kwestionariuszach EQ-5D-5L (5-wymiarowy, 5-poziomowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol) i EORTC QLQ-C30 (Kwestionariuszem Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, moduł *Quality of life Questionnaire-Core 30*) (Nathan 2021).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE; w tym stopnia ≥ 3 .) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania łącznie;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *serious TEAE*, sTEAE) łącznie.

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.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej tebentafuspu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie, oraz w związku z praktyką kliniczną w Polsce, przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane bywają leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

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

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo)
Interwencja (I)	Tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie bez progresji choroby (PFS), • najlepsza odpowiedź całkowita (BOR): ○ odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR)), ○ choroba stabilna (SD), ○ progresja choroby (PD), ○ współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako CR lub PR, lub SD (choroba stabilna) ≥ 12 tyg., • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • jakość życia; ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE; w tym stopnia ≥ 3.) - łącznie i poszczególne; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania łącznie; • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) łącznie.
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); sTEAE - ciężkie TEAE (ang. *serious TEAE*).

7 Aneks

7.1 Program lekowy „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia tebentafusem 1) wzrost lub zagrożenie rozwoju guza poza gałkę oczną i brak możliwości postępowania terapeutycznego po zastosowaniu dostępnych metod leczenia miejscowego (dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej); lub	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). 1. Dawkowanie Maksymalne dawki tebentafuspu: 1) 20 µg - 1. dnia; 2) 30 µg - 8. dnia; 3) 68 µg- 15. dnia; następnie 68 µg co tydzień.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) test do genotypowania HLA w celu potwierdzenia występowania u pacjenta genotypu HLA-A*02:01; 2) badanie histologiczne lub cytologiczne w celu potwierdzenia czerniaka błony naczyniowej oka; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi;

2) obecność przerzutów czerniaka błony naczyniowej stwierdzana w badaniach obrazowych wymienionych w punkcie „badania przy kwalifikacji do leczenia”; 3) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie czerniaka błony naczyniowej oka; 4) potwierdzona obecność antygenu leukocytarnego (HLA)-A*02:01; 5) wiek 18 lat i powyżej; 6) stopień sprawności 0 lub 1 według skali ECOG; 7) odstęp QTc $\leq$ 500 ms; 8) brak wcześniejszej terapii systemowej czerniaka błony naczyniowej oka (nie dotyczy terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowanej w leczeniu radykalnym pacjentów z chorobą miejscową); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);		8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (sód i potas); 11) badanie ultrasonograficzne gałki ocznej w celu oceny wielkości guza (w przypadku choroby pierwotnej); 12) badania obrazowe potwierdzające obecność przerzutów: a) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu, b) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, c) badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 13) elektrokardiogram (EKG) z oceną odstępu QTc (w przypadkach wątpliwych - konsultacja kardiologiczna); 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 15) pełne badanie przedmiotowe z oceną całej skóry;
---	--	--

12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących i stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL lub wiedzę medyczną; 13) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.		16) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi; 8) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (sód i potas);
---	--	--

3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby ocenianej zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; Dopuszcza się możliwość kontynuacji leczenia w programie u chorych z progresją choroby w przypadku: — braku klinicznych objawów progresji, — braku pogorszenia stanu sprawności według kryteriów ECOG, — braku zagrożenia niewydolnością narządów. Należy przerwać leczenie, które było kontynuowane po progresji, gdy stwierdza się co najmniej jedno z poniższych: a) ponowny wzrost sumy wymiarów ocenianych zmian (z uwzględnieniem nowych zmian mierzalnych) o co najmniej 20% z jednoczesnym wzrostem tej sumy o co najmniej 5 mm, b) jednoznaczna progresja zmian pozostałych, c) nowa zmiana. 2) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;		9) pełne badanie przedmiotowe z oceną całej skóry; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11) EKG z oceną odstępu QTc w razie wskazań klinicznych; Badania wykonuje się co minimum 3 tygodnie (+/- 1 tydzień) Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. 2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) ocena kliniczna wraz z diagnostyką obrazową celem obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie: a) ultrasonografia gałki ocznej, b) TK lub MR głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; Badania wykonuje się co 12 tygodni. Badania obrazowe w celu ponownej oceny skuteczności leczenia po pseudoprogresji należy wykonać w odstępie 4 tygodni od oceny, w której wykazano pseudoprogresję.
---	--	---

4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności o 1 lub 2 stopnie, w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 wg skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego.		Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: 1) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, 2) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), 3) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, w miarę możliwości z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, które były zastosowane podczas kwalifikacji do leczenia. Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.
--	--	---

		3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 21,7 miesiąca; b) przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek
--	--	---

		przyczyny - przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 3,3 miesiąca; c) najlepsza ogólna odpowiedź (BoR), z oczekiwaną medianą 0,4%; d) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 10,3%; e) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - z oczekiwaną medianą 9,9 miesiąca; f) czas do odpowiedzi (TTR) - z oczekiwaną medianą 2,9 miesiąca; g) wskaźnik kontroli choroby (DCR), tj. odsetek pacjentów, u których nastąpiła pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź lub ustabilizowanie choroby - z oczekiwaną medianą 31%; h) jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów
--	--	--

		przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D,5L) - oczekiwany jest brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).
--	--	---

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna - grupa limitowa (załącznik)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	DŚ
Tebentafuspum - 1304.0, Tebentafusp (B.163.FM.)	Kimmtrak, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 µg/0,5 ml	1 fiol. po 0,5 ml	050564 168000 36	430 74,0 0	465 19,9 2	486 79,9 2	486 79,9 2	bezpłatny	0

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

Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	DŚ
Dacarbazineum - 1012.0, Dacarbazineum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	05909 99102 9500	16 8,0 0	18 1,4 4	19 2,3 3	18 3,1 6	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	05909 99102 9807	16 0,0 0	17 2,8 0	18 3,1 7	18 3,1 6	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	05909 99102 9609	32 0,0 0	34 5,6 0	36 6,3 4	36 6,3 2	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	05909 99102 9708	80 00 0	86 40 0	91 58 0	91 58 0	bezpłatny	0
Carboplatinum - 1005.0, Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909 99081 6194	23 8,0 0	25 7,0 4	27 2,4 6	27 2,4 6	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909 99081 6163	37 00 0	39 96 0	42 36 0	42 36 0	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909 99081 6170	94 50 6	10 2,0 8	10 8,1 8	10 8,1 8	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909 99081 6156	16 90 0	18 25 0	19 34 0	16 35 0	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909 99081 6187	15 8,0 0	17 0,6 4	18 0,8 8	18 0,8 8	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909 99045 0015	22 80 0	24 62 0	26 10 0	16 35 0	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909 99045 0022	42 00 0	45 36 0	48 08 0	48 08 0	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909 99045 0039	12 8,5 0	13 8,7 8	14 7,1 1	14 7,1 1	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909 99066 2753	17 1,0 0	18 4,6 8	19 5,7 6	19 5,7 6	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909 99077 6733	42 00 0	45 36 0	48 08 0	48 08 0	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909 99077 6740	12 8,5 0	13 8,7 8	14 7,1 1	14 7,1 1	bezpłatny	0

Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZ N	UC Z	CH B	WL F	PO	D Ś
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99077 6726	22, 50	24, 30	25, 76	16, 35	bez płatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909 99085 1058	17, 1,0	18, 4,6	19, 5,7	19, 5,7	bez płatny	0
Cisplatinum - 1008.0, Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909 99095 8535	12, 6,0	13, 6,0	14, 4,2	66, 40	bez płatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909 99095 8481	12, 60	13, 61	14, 43	6,6 4	bez płatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909 99095 8504	63, 00	68, 04	72, 12	33, 20	bez płatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909 99083 8745	8,0 0	8,6 4	9,1 8	6,6 4	bez płatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909 99089 4772	58, 00	62, 64	66, 40	66, 40	bez płatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909 99083 8769	39, 00	42, 12	44, 65	33, 20	bez płatny	0
Cyclophosphamidum - 1010.1, Cyclophosphamidum inj.	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622 43611 3142	38, 16	41, 21	43, 69	43, 68	bez płatny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622 43611 3159	76, 32	82, 43	87, 37	87, 36	bez płatny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622 43611 3135	19, 08	20, 61	21, 84	21, 84	bez płatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909 99024 1019	50, 89	54, 96	58, 26	43, 68	bez płatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909 99024 0913	13, 50	14, 58	15, 45	8,7 4	bez płatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909 99024 0814	67, 15	72, 52	76, 87	76, 87	bez płatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99064 0188	7,8 0	8,4 2	8,9 6	8,9 6	bez płatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909 99018 1216	39, 00	42, 12	44, 65	44, 65	bez płatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909 99018 1223	78, 00	84, 24	89, 29	89, 29	bez płatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909 99062 4935	15, 6,0	16, 8,4	17, 8,5	17, 8,5	bez płatny	0
Doxorubicini hydrochloridum / doxorubicinum- 1014.1, Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909 99061 4844	21, 1,4	22, 8,4	24, 2,1	24, 2,0	bez płatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909 99042 9028	52, 87	57, 10	60, 52	60, 52	bez płatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99042 9011	10, 57	11, 42	12, 10	12, 10	bez płatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909 99061 4837	10, 5,7	11, 4,2	12, 1,0	12, 1,0	bez płatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909 99085 1409	21, 1,4	22, 8,4	24, 2,1	24, 2,0	bez płatny	0

Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZ N	UC Z	CH B	WL F	PO	D Ś
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99085 1386	10, 57	11, 42	12, 10	12, 10	bez płatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909 99114 1882	10 5,7 4	11 4,2 0	12 1,0 5	12 1,0 4	bez płatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909 99085 1393	52, 87	57, 10	60, 52	60, 52	bez płatny	0
Etoposidum - 1016.0, Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909 99077 6214	46, 50	50, 22	53, 23	53, 23	bez płatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2,5 ml	05909 99077 6016	11, 63	12, 56	13, 32	13, 31	bez płatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909 99077 6313	93, 00	10 0,4 4	10 6,4 7	10 6,4 7	bez płatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99077 6115	23, 25	25, 11	26, 62	26, 62	bez płatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909 99123 3297	46, 50	50, 22	53, 23	53, 23	bez płatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909 99123 3303	93, 00	10 0,4 4	10 6,4 7	10 6,4 7	bez płatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99119 8121	23, 25	25, 11	26, 62	26, 62	bez płatny	0
Ifosfamidum - 1023.0, Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909 99024 1118	11 1,5 0	12 0,4 2	12 7,6 5	11 5,3 4	bez płatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909 99024 1217	20 1,5 0	21 7,6 2	23 0,6 8	23 0,6 6	bez płatny	0
Vincristini sulfas - 1041.0, Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909 99066 9493	33, 23	35, 89	38, 04	30, 60	bez płatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909 99066 9523	13 3,6 4	14 4,3 3	15 2,9 9	15 2,9 9	bez płatny	0
Vinorelbinum - 1042.2, Vinorelbinum p.o.	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909 99094 5016	15 6,8 1	16 9,3 5	17 9,5 2	12 9,2 5	bez płatny	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909 99094 5115	23 5,2 1	25 4,0 3	26 9,2 7	19 3,8 8	bez płatny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909 99057 3325	20 0,0 0	21 6,0 6	22 8,9 6	22 8,9 6	bez płatny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909 99057 3349	10 00, 00	10 80, 00	11 44, 80	11 44, 80	bez płatny	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909 99066 8045	30, 00	32, 40	34, 34	22, 90	bez płatny	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909 99066 8052	15 0,0 0	16 2,0 0	17 1,7 2	11 4,5 0	bez płatny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909 99131 4439	20, 00	21, 60	22, 90	22, 90	bez płatny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909 99131 4446	10 0,0 0	10 8,0 0	11 4,4 8	11 4,4 8	bez płatny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	04037 35302 0092	11 6,4 0	12 5,7 1	13 3,2 5	12 9,2 5	bez płatny	0

Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Num. r GTIN	CZ N	UC Z	CH B	WL F	PO	D Ś
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	04037 35302 0085	17 4,6 0	18 8,5 7	19 9,8 9	19 3,8 8	bez płat ny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909 99140 2365	45 1,6 2	48 7,7 5	51 7,0 2	51 7,0 1	bez płat ny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909 99140 2389	11 2,9 1	12 1,9 4	12 9,2 5	12 9,2 5	bez płat ny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 szt.	05909 99140 2402	16 9,3 6	18 2,9 1	19 3,8 8	19 3,8 8	bez płat ny	0

* finansowanie temozolomidum dotyczy tylko chorób oznaczonych kodami C69.2 (siatkówka) i C69.6 (oczodół) i to u dzieci do 18 roku życia; CHB - cena hurtowa brutto; CZN - cena zbytu netto; DŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; PO - poziom odpłatności; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania.

7.3 Badanie ankietowe

Tebentafusp (Kimmtrak®)

Badanie zużycia zasobów medycznych w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka

Szanowni Państwo,

celem niniejszego badania jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie onkologii dotyczących populacji docelowej dla tebentafuspu oraz zużycia zasobów w nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM).

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania tebentafuspu w I linii leczenia dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W tym celu prosimy modyfikację i/lub uzupełnienie wartości wyróżnionych na kolor żółty.

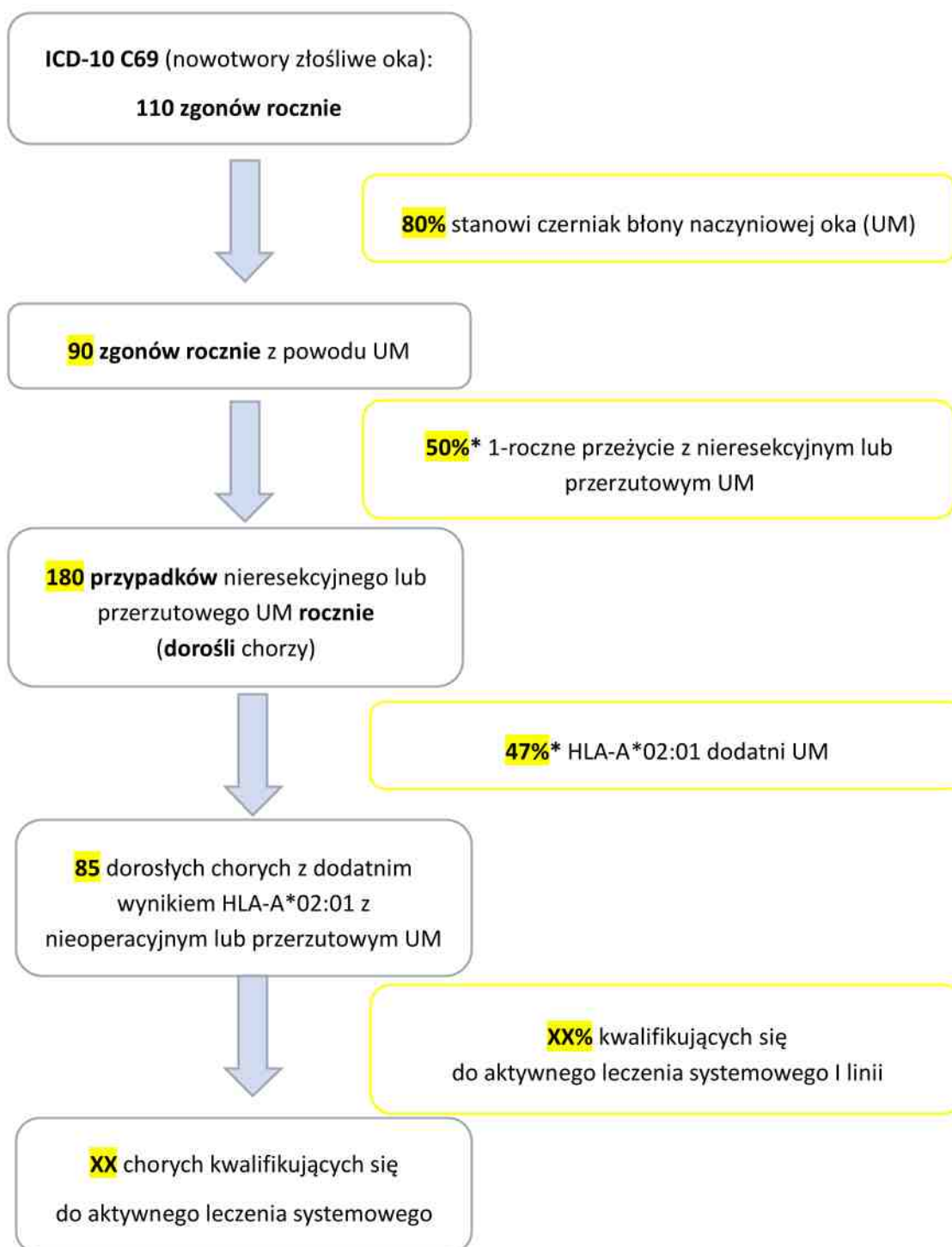
Prosimy o niezostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Imię i nazwisko, tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego ośrodka	
Podpis	

Populacja docelowa

Prosimy o wskazanie odsetka (lub liczby) chorych w kolejnych wierszach poniższej tabeli w celu oszacowania liczebności populacji docelowej (dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieinwazyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), kwalifikujący się do aktywnego leczenia systemowego I linii).

Dane do weryfikacji lub uzupełnienia (odsetki oraz wynikająca z nich liczba chorych) zostały wyróżnione **kolorem żółtym**. Szacowanie bazuje na umieralności chorych.



* <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope>.

Prosimy o wskazanie odsetka (lub liczby) chorych w kolejnych wierszach poniższej tabeli w celu oszacowania liczebności populacji docelowej (dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), kwalifikujący się do aktywnego leczenia systemowego I linii).

Dane do weryfikacji lub uzupełnienia (odsetki oraz wynikająca z nich liczba chorych) zostały wyróżnione kolorem żółtym.

Parametr	Rocznie	Źródło
Liczba chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka, tj. naczyniówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4)	480	600 ICD-10 C69 (KRN) * 80% (Singh 2011 i NICE final scope) ⁹
Odsetek dorosłych chorych wśród chorych na UM	XX%	opinia
Liczba dorosłych chorych z UM	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	XX%	opinia
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	47%	NICE final scope
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01	XX	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	XX%	Opinia
Liczba dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym UM, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 kwalifikujących się do aktywnego leczenia systemowego I linii	XX	Iloczyn powyższych

Komentarz:.....

⁹ Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 16.05.2022 r.]. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381. National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope> [dostęp 15.04.2022 r.].

Struktura aktywnego leczenia systemowego I linii

Mając na uwadze populację docelową wskazaną w poprzednim pytaniu, prosimy o określenie częstości stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w I linii aktywnego leczenia (tj. z pominięciem chorych, którzy otrzymują BSC).

W ramach struktury aktualnej praktyki klinicznej wymieniono najczęściej stonowane opcje terapeutyczne. Pominięto leki o spodziewanym niewielkim udziale w rynku.

Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, kwalifikujący się do leczenia systemowego I linii					
AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (BEZ tebentafuspu)			SPODZIEWANA PRAKTYKA KLINICZNA (dostępność tebentafuspu)		
	I rok	II rok		I rok	II rok
tebentafusp	0%	0%	tebentafusp	XX%	XX%
dakarbazyna w monoterapii (1000 mg/m ² co 3 tyg.)	XX%	XX%	dakarbazyna w monoterapii (1000 mg/m ² co 3 tyg.)	XX%	XX%
dakarbazyna w schematach wielolekowych (jakie schematy XX, dawkowanie XX)	XX%	XX%	dakarbazyna w schematach wielolekowych (jakie schematy XX, dawkowanie XX)	XX%	XX%
paklitaksel (dawkowanie XX)	XX%	XX%	paklitaksel (dawkowanie XX)	XX%	XX%
inne (jakie leki + dawkowanie?)	XX%	XX%	inne (jakie leki + dawkowanie?)	XX%	XX%
Łącznie	100%	100%	Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania niezerowych odsetków **paklitakselu** (lub innych nierefundowanych leków w UM) prosimy o wskazanie, jak jest rozliczany koszt leku, który formalnie nie jest refundowany we wskazaniu C69 Nowotwory oka.

.....

Komentarz:

.....

PYTANIE 1:

W badaniu klinicznym w ramieniu komparatora stosowano chemio- i immunoterapię, uznając ich skuteczność za porównywalną. Prosimy o ocenę, czy takie podejście jest aktualnie uzasadnione, tj. o odpowiedź na następujące pytanie: czy można przyjąć, że skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w leczeniu UM są zbliżone do skuteczności immunoterapii?

ODPOWIEDŹ:

PYTANIE 2:

Czy można przyjąć, że skuteczność aktualnie stosowanych schematów chemioterapii (np. dakarbazyna i paklitaksel) w leczeniu UM jest podobna?

ODPOWIEDŹ:

Leczenie kolejnych linii

Prosimy o zdefiniowanie odsetków najczęściej stosowanych terapii (w tym BSC) w ramach leczenia kolejnych linii (tj. po przerwaniu I linii leczenia; tabela poniżej).

Terapia w ramach leczenia kolejnych linii	Po przerwaniu leczenia I linii	
	tebentafuspem	chemioterapią
Brak aktywnego leczenia (BSC)	XX%	XX%
Chemioterapia (lek + dawkowanie)	XX%	XX%
Chemioterapia (lek + dawkowanie)	XX%	XX%
Inne (jakie?)	XX%	XX%

Komentarz:.....
.....
.....
.....
.....

Pozostałe

PYTANIE 1 (badanie w kierunku HLA-A*02:01):

Jak w praktyce są rozliczane testy w kierunku HLA-A*02:01? Jeśli w ramach hospitalizacji JGP to jakiej?

ODPOWIEDŹ:

PYTANIE 2 (podanie tebentafuspu):

Czy wszystkie dawki tebentafuspu będą podawane w ramach hospitalizacji? Czy 4 i kolejne dawki będą podawane w trybie ambulatoryjnym?

ODPOWIEDŹ:

Dziękujemy za udział w ankiecie!

7.4 Badanie ankietowe - afiliacje ekspertów

Afiliacje:

7.5 Paklitaksel

Pomimo pomijalnego stosowania paklitakselu w UM w poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane dotyczące paklitakselu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) przykładowego preparatu paklitakselu Paclitaxelum Accord®, dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH (URPL; Paclitaxelum ChPL).

Tab. 31. Charakterystyka paklitakselu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - nr GTIN	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 5 ml (30 mg paklitakselu) - 05909990840267, 1 fiol. 16,7 ml (100 mg paklitakselu) - 05909990840274, 1 fiol. 50 ml (300 mg paklitakselu) - 05909990840281, 1 fiol. 25 ml (150 mg paklitakselu) - 05909991037086, 1 fiol. 100 ml (600 mg paklitakselu) - 05909991037093
Kod ATC i nazwa grupy	leki przeciwnowotworowe (taksany), kod ATC: L01CD01
Substancja czynna	paklitaksel
Wskazania dotyczące UM	brak
Dawkowanie dotyczące UM	brak
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

7.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny xxx.

Tab. 32. Status rejestracyjny xxx.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nr 17905 data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia: 24.02.2011/ 20.06.2016
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rak jajnika, rak piersi, zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca, mięsak Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS - szczegóły w ChPL
Status leku sierocznego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

7.5.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na polioksyetylowany olej rycynowy 35.
- Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których wyjściowa liczba granulocytów obojętnochłonnych w momencie rozpoczęcia terapii wynosi $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK).
- Paklitaksel jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z MK, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia.

7.5.3 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania paklitakselu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy działania toksycznego, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, neurotoksyczność obwodową i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci może być związane z ostrą toksycznością etanolu.

7.5.4 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, częstość i nasilenie działań niepożądanych opisanych poniżej dotyczy 812 pacjentów z badań klinicznych, z guzami litymi, leczonymi paklitakselem w monoterapii. W związku z tym, że populacja osób z MK jest bardzo szczególna, specjalny punkt przygotowany w oparciu o dane z badań klinicznych, obejmujących 107 pacjentów, znajduje się na końcu tego punktu.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zbliżone u pacjentów poddanych leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc z zastosowaniem paklitakselu. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było zależne od wieku.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($< 1\%$). Reakcje nadwrażliwości o łagodnym charakterze wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich kursów leczenia). Reakcje tego typu, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypkę, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitakselem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należało **zahamowanie czynności szpiku kostnego**. Ciężka neutropenia (< 500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem epizodów gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni.

Małopłytkowość odnotowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów, co najmniej raz w czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości < 50

000/mm³. Niedokrwistość obserwowano u 64 % pacjentów, jednak miała ona ciężki przebieg (stężenie hemoglobiny < 5 mmol/l) tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny.

Neurotoksyczność, głównie w postaci **neuropatii obwodowej**, występuje, jak się wydaje, częściej i ma cięższy przebieg po zastosowaniu dawki 175 mg/m² pc. podawanej w 3-godzinny wlew (w 85% działania neurotoksyczne, a w 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m² pc. podawanej w 24-godzinny wlew (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel podawano w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinny wlew, po czym cisplatynę, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym kursie leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach leczenie paklitaksem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksem. Występujące neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitaksem.

Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% pacjentów miał ciężki przebieg.

Reakcje w miejscu podania występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do wystąpienia miejscowego obrzęku, bolesności, rumienia i stwardnienia; sporadycznie, wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej. Zgłaszano przypadki oddzielania się skóry martwiczej i (lub) złuszczenia się skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Mogą występować zmiany barwy skóry. Sporadycznie w miejscu poprzedniego podania paklitakselu z wynaczynieniem, następowały nawroty skórnych objawów miejscowych po podaniu kolejnych dawek leku w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W niektórych przypadkach podczas długotrwałego wlewu lub po tygodniu lub 10 dniach od podania leku obserwowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Łysienie o nagłym początku odnotowano u 78% pacjentów leczonych paklitaksem. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, przewiduje się wyraźną utratę włosów w zakresie ≥50%.

Notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

W tabeli poniżej podano częstość występowania działań niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w 3-godzinny wlew oraz zgłoszonych po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt

często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem.

Tab. 33. Działania niepożądane xxx.

Klasy i narządów/terminologia	układów zalecana	Częstość/ działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Bardzo często: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem Niezbędnie często: wstrząs septyczny Rzadko*: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie Rzadko*: gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny Nieznana: rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe
Zaburzenia immunologicznego	układu	Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca i wysypka) Niezbędnie często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, obfite pocenie się i nadciśnienie) Rzadko*: reakcje anafilaktyczne Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny Częstość nieznana*: skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Bardzo rzadko*: jadłowstręt Częstość nieznana*: zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne		Bardzo rzadko*: splątanie
Zaburzenia nerwowego	układu	Bardzo często: neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa**) Rzadko*: neuropatia ruchowa** (osłabienie w części dystalnej kończyn) Bardzo rzadko*: napady drgawek typu grand mal, neuropatia autonomiczna** (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka		Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane Częstość nieznana: obrzęk plamki, fotopsja, zmętnienie ciała szklistego

Klasy i narządów/terminologia	układów zalecana	Częstość/ działanie niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika		Bardzo rzadko*: utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		Często: bradykardia Niezbędnie często: zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca Rzadko*: niewydolność serca Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe		Bardzo często: niedociśnienie tętnicze Niezbędnie często: zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył Bardzo rzadko*: wstrząs Częstość nieznana*: zapalenie żyły
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Rzadko*: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej Bardzo rzadko*: kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit		Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. <i>neutropenic colitis</i>), wodobrzusze, zapalenie przetyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Bardzo często: łysienie Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry Rzadko*: świąd, wysypka, rumień Bardzo rzadko*: zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwśtonieczny krem ochronny do rąk oraz stóp) Częstość nieznana*: twardzina skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bardzo często: ból stawów i mięśni Częstość nieznana*: toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Często: reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry) Rzadko*: gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie

Klasy i narządów/ terminologia	układów zalecana	Częstość/ działanie niepożądane
Badania diagnostyczne		Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej Niezbędnie często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny

*Zgodnie ze zgłoszeniami po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Spis rysunków

Rys. 1. Budowa oka (UMCURE 2020).	12
Rys. 2. Zasady nazewnictwa antygenów HLA (Wiktorowicz 2018).	13
Rys. 3. Kategoria wielkości czerniaka ciała rzęskowego i naczyńówki na podstawie wysokości oraz największej średnicy podstawy guza (NCCN 2026).	19
Rys. 4. Lokalizacja czerniaka oka u dorosłych chorych w Polsce w latach 2010-2017 (Nowak 2022).	32
Rys. 5. Algorytm leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami (KMO 2024). ..	38
Rys. 6. Leczenie w zależności od umiejscowienia i zaawansowania czerniaka błony naczyniowej oka (Onkologia UM).	39
Rys. 7. Ścieżka pacjenta w czerniaku błony naczyniowej oka - pierwotna diagnoza (Ruch Onkologiczny PARS).	40
Rys. 8. Ścieżka pacjenta w przerzutowej postaci czerniaka błony naczyniowej oka (Ruch Onkologiczny PARS).	40

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Charakterystyka kliniczna czerniaka błony naczyniowej oka i innych rodzajów czerniaka.	14
Tab. 3. Ocena budowy histologicznej - typ histopatologiczny nowotworu (NCCN 2026, Hrycza 2022, MP TNM).	16
Tab. 4. Klasyfikacja TNM czerniaka błony naczyniowej oka – edycja 8, 2017 (NCCN 2026, Hrycza 2022, MP TNM).	17
Tab. 5. Stopień zaawansowania nowotworu na podstawie klasyfikacji TNM (NCCN 2026). ...	19
Tab. 6. Badania diagnostyczne zalecane w wytycznych polskich leczenia UM (PTO 2022, KMO 2024).	22
Tab. 7. Szacunkowe przeżycie długoterminowe związane z czerniakiem błony naczyniowej oka (CCA 2021).	26
Tab. 8. Przeżycie bez przerzutów według klasy sygnatur (tj. profilu ekspresji genów) (CCA 2021).	26
Tab. 9. Szacowana zapadalność oraz 2-, 3- i 5-letnie występowanie czerniaka błony naczyniowej oka w Europie (Virgili 2007).	27
Tab. 10. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe oka (C69) w Polsce w 2023 r. (KRN raporty).	31
Tab. 11. Zachorowalność na czerniaka gałki ocznej wśród dorosłych Polaków w latach 2010-2017 (Nowak 2022).	32
Tab. 12. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” – jednostki rozliczeniowe NFZ (Uchwały Rady NFZ).	33
Tab. 13. Leczenie miejscowe zalecane w wytycznych polskich leczenia UM (PTO 2022, KMO 2024).	35
Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	43
Tab. 15. Oszacowanie wielkości populacji osób dla wskazania ICD-10: C69, na podstawie KRN według opracowania własnego AOTMiT (AOTMiT Kimmtrak).	50
Tab. 16. Liczebność populacji docelowej (badanie ankietowe).	52
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	55
Tab. 18. Status rejestracyjny tebentafuspu.	56
Tab. 19. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tebentafusem w monoterapii. ...	58
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	61
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	61
Tab. 22. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).	66
Tab. 23. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.	66
Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla tebentafuspu.	68
Tab. 25. Charakterystyka dakarbazyny.	73
Tab. 26. Status rejestracyjny dakarbazyny.	75
Tab. 27. Działania niepożądane dakarbazyny.	76

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	83
Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).	92
Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).	92
Tab. 31. Charakterystyka paklitakselu.	102
Tab. 32. Status rejestracyjny xxx.	102
Tab. 33. Działania niepożądane xxx.	105

Bibliografia

- Alfaar 2020** Alfaar AS, Saad A, Elzouki S, Abdel-Rahman MH, Strauss O, Rehak M. Uveal melanoma-associated cancers revisited. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e000990. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000990.
- Alfaar 2021** Alfaar AS, Saad A, Wiedemann P, Rehak M. The epidemiology of uveal melanoma in Germany: a nationwide report of incidence and survival between 2009 and 2015. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 May;260(5):1723-1731. doi: 10.1007/s00417-021-05317-7. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34605956; PMCID: PMC9007804.
- Analiza kliniczna** [redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza kliniczna. Warszawa, 2026.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2026.
- AOTMiT 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Biuro Prezesa. Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C 69). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-BP-430-1/2014. Warszawa, 21 sierpnia 2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/RPT/AOTM-BP-430-1_2014_treosulfan_C69.pdf [dostęp 07.04.2022 r.].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 06.03.2026 r.].
- AOTMiT Kimmtrak** Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 9/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.
- Aronow 2018** Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018 Apr;4(3):145-151. doi: 10.1159/000480640. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29765944; PMCID: PMC5939716.
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group. Tebentafusp (Kimmtrak®). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tebentafusp-kimmtrak/> [dostęp 13.05.2022 r.].
- Baily 2018** Baily C, O'Neill V, Dunne M, Cunningham M, Gullo G, Kennedy S, Walsh PM, Deady S, Horgan N. Uveal Melanoma in Ireland. *Ocul Oncol Pathol*. 2019 Apr;5(3):195-204. doi: 10.1159/000492391. Epub 2018 Sep 13. PMID: 31049328; PMCID: PMC6489068.
- Bergman 2002** Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Aug;43(8):2579-83. PMID: 12147588.
- Buyse 2007** Buyse M, Burzykowski T, Carroll K i wsp. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224.
- CADTH 2023** Canada's Drug and Health Technology Agency. Tebentafusp. <https://www.cda-amc.ca/tebentafusp> [dostęp 14.10.2025 r.].

Cancer.net Cancer.Net. Eye Cancer: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/eye-cancer/statistics> [dostęp 07.06.2022 r.].

Carter 2025 Carter TJ, et al. Uveal Melanoma UK national guidelines: 2023 update. *Eur J Cancer*. 2025 Oct 1;228:115687. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115687. Epub 2025 Aug 5.

Carvalaj 2017 Carvalaj RD, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017;101:38-44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034.

CCA 2021 Cancer Care Alberta. Uveal Melanoma. Clinical Practice Guideline CU-015 - Version 2. Effective Date: June, 2021. www.ahs.ca/guru [dostęp 07.04.2022 r.].

CCA 2024 Weis 2024, et al. Management of Uveal Melanoma: Updated Cancer Care Alberta Clinical Practice Guideline. *Curr. Oncol.* 2024, 31(1), 24-41; <https://doi.org/10.3390/curroncol31010002>.

Chua 2017 Chua V, Lapadula D, Randolph C, Benovic JL, Wedegaertner PB, Aplin AE. Dysregulated GPCR Signaling and Therapeutic Options in Uveal Melanoma. *Mol Cancer Res*. 2017 May;15(5):501-506. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0007. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28223438; PMCID: PMC5468095.

CRS 2019 NHS digital. National statistics. Cancer Registration Statistics, England 2019. 21 Oct 2021. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-registration-statistics/england-2019> [dostęp 16.05.2022 r.].

D'Angelo 2017 D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, Schmidt H, Hassel JC, Hodi FS, Lorigan P, Savage KJ, Miller WH Jr, Mohr P, Marquez-Rodas I, Charles J, Kaatz M, Sznol M, Weber JS, Shoushtari AN, Ruisi M, Jiang J, Wolchok JD. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):226-235. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9258. Epub 2016 Nov 7. PMID: 28056206; PMCID: PMC5559888.

Detimedac ChPL Rejestr Produktów Leczniczych. Detimedac. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 09.06.2022 r.].

Dudzisz-Śledź 2024 Dudzisz-Śledź M. Czerniak błony naczyniowej oka. Poradnik dla chorych. Warszawa, 2024, <https://ruchonkologiczny.org.pl/wp-content/uploads/2024/02/Czerniak-oka-broszura-maly-plik.pdf>

EDF/EADO/EORT C 2024 Garbe C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *European Journal of Cancer* 2025;215:115-153.

EMA 2021 COMP minutes 12-21 January 2021 EMA EMA 2021 Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) minutes 12-21 January 2021 EMA/COMP/64530/2021 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-19-21-january-2021_en.pdf Accessed 12.01.2021.

EMA News European Medicines Agency. New medicine for rare type of eye cancer. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-type-eye-cancer> [dostęp 14.04.2022 r.].

EMA raport European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kimmtrak. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 03.10.2025 r.].

ESMO 2020 Keilholz 2020, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1435-1448. Michelin O, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1449-1461.

- EURACAN 2019** Piperno-Neumann S, et al. Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. *Cancers* 2019, 11, 817; doi:10.3390/cancers11060817.
- EURACAN 2025** van der Kooij MK, et al. Real-life data on tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients from four EURACAN Expert Centres. *Eur J Cancer*. 2025 Sep 9;227:115634. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115634. Epub 2025 Jul 10. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115634
- FDA Guidance 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> [dostęp 08.04.2022 r.].
- Frenkel 2018** Frenkel S, et al. Long-term uveal melanoma survivors: measuring their quality of life. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: e421-e426.
- Gatta 2011** Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R; RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22033323.
- G-BA 2024** Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv). 2024, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1022/#english> [dostęp 14.10.2025 r.].
- Harris 2001** Harris RB, Griffith K, Moon TE: Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 45 (4): 528-36, 2001.
- HAS** Haute Autorite de Sante. KIMMTRAK (tébentafusp). Médicament - Mis en ligne le 01 juin 2023, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312656/fr/kimmtrak-tebentafusp [dostęp 14.10.2025 r.].
- HAS 2022a** Haute Autorite de Sante. KIMMTRAK (tebentafusp) - Mélanome uvéal non résecable ou métastatique Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 28 janv. 2022 - Mis à jour le 01 août 2024, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312637/fr/tebentafusp-immunocore [dostęp 14.10.2025 r.].
- HAS 2022b** Haute Autorite de Sante. KIMMTRAK (tebentafusp immunocore) - Mélanome uveal. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 04 août 2022 - Mis à jour le 07 août 2023, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359041/fr/kimmtrak-tebentafusp-immunocore-melanome-uveal [dostęp 14.10.2025 r.].
- HAS 2023a** Haute Autorite de Sante. KIMMTRAK (tébentafusp) - Mélanome de l'uvéa. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 10 févr. 2023, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412130/fr/kimmtrak-tebentafusp-melanome-de-l-uvee [dostęp 14.10.2025 r.].
- HAS 2023b** Haute Autorite de Sante. KIMMTRAK (tébentafusp) - Mélanome de l'uvéa. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 01 août 2024 - Mis à jour le 08 juil. 2025, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444067/fr/kimmtrak-tebentafusp-melanome-de-l-uvee [dostęp 14.10.2025 r.].
- Hassel 2023** Hassel JC, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2256-2266. doi: 10.1056/NEJMoa2304753. Epub 2023 Oct 21.
- Hevelke 2000** Hevelke A., Skopiński P. Rola genu supresorowego p53 w rozwoju czerniaka złośliwego. *Okulistyka* 2000; 1:54-58.
- Heppt 2017** Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, Rosumeck S, Dressler C, Ruzicka T, Nast A, Berking C. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal

- melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017 Nov;60:44-52. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.009. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28881222.
- Heppt 2019** Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, Heinzerling L, Hassel JC, Meissner M, Kreuzberg N, Loquai C, Reinhardt L, Utikal J, Dabrowski E, Gesierich A, Pföhler C, Terheyden P, Thoms KM, Zimmer L, Eigentler TK, Kirchberger MC, Stege HM, Meier F, Schlaak M, Berking C. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 13;7(1):299. doi: 10.1186/s40425-019-0800-0. PMID: 31722735; PMCID: PMC6854774.
- Hrycza 2022** Hrycza M. Staging-uvea melanoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/eyeuveatnmuvealmelanoma.html> . [dostęp 08.04.2021 r.].
- Hsieh 2015** Hsieh YY, Yang ST, Li WH, Hu CJ, Wang LS. Primary leptomeningeal melanoma mimicking meningitis: a case report and literature review. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):e57-61. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0264. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24637995.
- Immunocore** Immunocore. News Release Details. European Commission Approves KIMMTRAK® (tebentafusp) for the treatment of unresectable or metastatic uveal melanoma. 4 April 2022. <https://ir.immunocore.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-kimmtrakr-tebentafusp-treatment> [dostęp 09.06.2022 r.].
- Interna MP** Interna – mały podręcznik. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.3>. [dostęp 07.04.2021 r.].
- IQWiG 2024** Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG.de. [A23-128] Tebentafusp (uveales Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Letzte Aktualisierung 01.03.2024, <https://www.iqwig.de/projekte/a23-128.html> [dostęp 14.10.2025 r.].
- Isager 2005** Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, Storm HH. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005 Aug;12(4):223-32. doi: 10.1080/09286580591000836. PMID: 16033743.
- Keung 2018** Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.
- Kimmtrak ChPL** European Comission. Kimmtrak (tebentafusp). Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2025, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1630.htm> [dostęp 15.10.2025 r.].
- KMO 2024** Rutkowski P, i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka skóry 11.2024 r., Wersja 2. Krajowy Ośrodek Monitorujący, <https://kom.nio.gov.pl/czerniak-i-inne-nowotwory-skory> [dostęp 03.10.2025 r.].
- Kooij 2019** van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 19;11(6):845. doi: 10.3390/cancers11060845. PMID: 31248118; PMCID: PMC6627906.
- Koomen 2010** Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi AC, Guchelaar HJ, Louwman MW, Nijsten T, Coebergh JW. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jun;19(6):1453-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1267. Epub 2010 May 25. PMID: 20501769.
- Koopmans 2014** Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, van den Bosch TP, van den Berg MM, Vaarwater J, Kockx CE, Paridaens D, Naus NC, Nellist M, van IJcken WF, Kiliç E, de Klein A. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of

- BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014 Oct;27(10):1321-30. doi: 10.1038/modpathol.2014.43. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24633195.
- Krantz 2017** Krantz BA, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical Ophthalmology* 2017;11 279-289.
- KRN raporty** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 27.01.2026 r.]
- Lucena 2020** Lucena E, Goldemberg DC, Santos Thuler LC, de Melo AC. Epidemiology of uveal melanoma in Brazil. *Int J Retina Vitreous.* 2020 Nov 11;6(1):51. doi: 10.1186/s40942-020-00261-w.
- Luke 2013** Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, Giobbie-Hurder A, Lawrence DP, Ibrahim N, Ott PA, Flaherty KT, Sullivan RJ, Harding JJ, D'Angelo S, Dickson M, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchok JD, Hodi FS, Carvajal RD. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer.* 2013 Oct 15;119(20):3687-95. doi: 10.1002/cncr.28282. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23913718; PMCID: PMC3986037.
- Maio 2013** Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, De Rosa F, Del Vecchio M, Di Guardo L, Queirolo P, Picasso V, Marchetti P, De Galitiis F, Mandalà M, Guida M, Simeone E, Ascierto PA. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24(11):2911-5. doi: 10.1093/annonc/mdt376. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24067719.
- Mallone 2012** Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Martinez R, Chirlaque MD, Navarro C, Virgili G; RARECARE WG. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer.* 2012 May;48(8):1167-75. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.004. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22119735.
- Mayoclinic** Mayo Clinic. Eye melanoma. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/eye-melanoma/symptoms-causes/syc-20372371> [dostęp 07.04.2022 r.].
- Mor 2017** Mor JM, Heindl LM. Systemic BRAF/MEK Inhibitors as a Potential Treatment Option in Metastatic Conjunctival Melanoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2017 Jul;3(2):133-141. doi: 10.1159/000452473. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28868285; PMCID: PMC5566756.
- MP TNM** MP.pl. Onkologia. Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej. Klasyfikacja TNM. <https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/czerniak/56055,czerniak-blony-naczyniowej-galki-ocznej-klasyfikacja-tnm,1> [dostęp 07.04.2021 r.].
- Nalagatla 2021** Nalagatla N, Davies R, Connolly J, Cauchi P, Chadha V. A National Audit of Uveal Melanoma Referrals in Scotland. *Eye (Lond).* 2022 Mar;36(3):649-650. doi: 10.1038/s41433-021-01407-2. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514901; PMCID: PMC7844773.
- Nathan 2015** Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N; United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(16):2404-12. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.013. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26278648.
- Nathan 2021 (MCgp100-202)** Nathan P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021;385:1196-206.DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
- NCCN 2026** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma: Uveal. Version 1.2026.

NCI 2025	National Cancer Institute. Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: May 16, 2025. https://www.cancer.gov/types/eye/hp/intraocular-melanoma-treatment-pdq#_146 [dostęp 03.10.2025 r.].
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, https://www.ncpe.ie/category/drugs/t/ [dostęp 14.10.2025 r.].
NHCI 2025	Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed tebentafusp (Kimmtrak®) voor de behandeling van oogkanker. 2025, https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/08/29/pakketadvies-tebentafusp-kimmtrak [dostęp 14.10.2025 r.].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1027. Published: 09 January 2025,. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428 [dostęp 03.10.2025 r.].
NICE final scope	National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope [dostęp 15.04.2022 r.].
Nowak 2022	Nowak MSz, Romanowska-Dixon B, Grabska-Liberek I, Żurek M. Incidence and survival of ocular melanoma in National Cancer Registry of Poland in 2010-2017. Adv Clin Exp Med. 2022 Mar 29. doi: 10.17219/acem/146581. Online ahead of print. https://mpz.mz.gov.pl/publikacje/choroby-oka-i-okolic/ [dostęp 16.05.2022 r.].
Nshimiyimana 2018	Nshimiyimana R, et al. Pilot study of anxiety, depression, and quality of life in patients with the diagnosis of metastatic uveal melanoma. Annals of Oncology 2018;29(8):1550P.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 27.01.2026 r.].
OcuMel UK	OcuMel UK. About eye cancer. Uveal melanoma in the eye. https://www.ocumeluk.org/about-eye-cancer/uveal-melanoma-in-the-eye/ [dostęp 15.04.2022 r.].
OMF	Ocular Melanoma Foundation Ocular Melanoma Foundation-2021 http://www.ocularmelanoma.org/ . Ocular Melanoma Foundation Accessed 01/14/21.
Onkologia UM	Ministerstwo Zdrowia. Leczenie czerniaka błony naczyniowej oka. Onkologia.gov.pl. 2024-09-23, https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/czerniak/leczenie-czerniaka-blony-naczyniowej-oka [dostęp 03.10.2025 r.].
ONS	Cancer registration statistics, England 2017 Office of National Statistics-2017 Office of National Statistics (ONS) Cancer registration statistics, England 2017 dataset Available from: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/cancerregistrationstatisticscancerregistrationstatisticsengland Accessed Jan 2022.
Paclitaxelum ChPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejest Produktów Leczniczych, https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 15.10.2025 r.].
Pandiani 2017	Pandiani C, Béranger GE, Leclerc J, Ballotti R, Bertolotto C. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. Genes Dev. 2017 Apr

- 15;31(8):724-743. doi: 10.1101/gad.296962.117. PMID: 28512236; PMCID: PMC5435887.
- PBAC 2023** The Pharmaceutical Benefit Scheme. Recommendations made by the PBAC - September 2023 Intracycle meeting. 2023, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-09/september-2023-pbac-web-outcomes.pdf>
- Pelster 2021** Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, Glover MS, Simien R, Diab A, Hwu P, Carter BW, Patel SP. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):599-607. doi: 10.1200/JCO.20.00605. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33125309; PMCID: PMC8257877.
- Piulats 2021** Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, López Castro R, Curiel T, Rodríguez-Abreu D, Redrado M, Gomà M, Rullán AJ, Calvo González A, Berrocal-Jaime A. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):586-598. doi: 10.1200/JCO.20.00550. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417511.
- Postow 2015** Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428. Epub 2015 Apr 20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 25891304; PMCID: PMC5744258.
- Protokoły NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności i komunikaty. Leczenie Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. Protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. 07-04-2025, <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-czerniaka-blony-naczyniowej-oka,228.html> [dostęp 27.01.2026 sr.].
- PTO 2022** Rutkowski P, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A, et al. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka - zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72 (Ahead of print).
- Radivoyevitch 2021** Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: Long-term survival. *PLoS One.* 2021 May 18;16(5):e0250939. doi: 10.1371/journal.pone.0250939. eCollection 2021.
- Rantala 2022** Rantala ES, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier, *Progress in Retinal and Eye Research* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041>.
- RARECARENet** RARECARENet – Information Network on Rare Cancers. List of Rare Cancers. <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/rarecarenet/index.php/cancerlist> [dostęp 07.06.2022 r.].
- Rodrigues 2019** Rodrigues, M., Koning, L., Coupland, S. E., Jochemsen, A. G., Marais, R., Stern, M. H., Valente, A., Barnhill, R., Cassoux, N., Evans, A., Galloway, I., Jager, M. J., Kapiteijn, E., Romanowska-Dixon, B., Ryll, B., Roman-Roman, S., Piperno-Neumann, S., & UM Cure 2020 Consortium (2019). So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers*, 11(7), 1032. <https://doi.org/10.3390/cancers11071032>.
- Rodriguez-Vidal 2020** Rodriguez-Vidal C, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers* 2020, 12, 2557; doi:10.3390/cancers12092557.
- Romanowska-Dixon 2016** Romanowska-Dixon B, i in. Ocena wewnątrzgałkowych powikłań po terapii protonowej czerniaków naczyniówki. *Klinika Oczna* 2016, 118 (4).
- Romanowska-Dixon 2017** Romanowska-Dixon B, i in. Zasady kontroli i postępowania po leczeniu nowotworów narządu wzroku. *Świat Lekarza* 2017/07/19.

		https://swiatlekarza.pl/zasady-kontroli-postepowania-leczeniu-nowotworow-narzadu-wzroku/ [dostęp 26.05.2022 r.].
Rozporządzenie MZ		Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Ruch Onkologiczny PARS		Ruch Onkologiczny PARS. Czerniak błony naczyniowej oka. 28 kwietnia, 2025, https://ruchonkologiczny.org.pl/czerniak-blony-naczyniowej-oka/ [dostęp 03.10.2025 r.].
Rutkowski 2016		Rutkowski P. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. Nowotwory. Journal of Oncology 2016; 66; 1: 68-69.
Rutkowski 2024		Rutkowski P, et al. Advances in the therapeutic management of metastatic uveal melanoma including real-world experience with tebentafusp. Oncol Clin Pract 2025;21(4):317-324. DOI: 10.5603/ocp.101199.
Saad 2010		Saad ED, Katz A, Hoff PM i wsp. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol 2010; 21: 7-12.
Sherrill 2012		Sherrill B, Kaye JA, Sandin R i wsp. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. Onco Targets Ther 2012; 5: 287-296.
Shitara 2012		Shitara K, Ikeda J, Yokota T i wsp. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. Invest New Drugs 2012; 30: 1224-1231.
Shoushtari 2014		Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. Melanoma Res. 2014 Dec;24(6):525-34. doi: 10.1097/CMR.000000000000121. PMID: 25304237
Singh 2005		Singh AD, Bergman L, Seregard S: Uveal melanoma: epidemiologic aspects. Ophthalmol Clin North Am 18 (1): 75-84, viii, 2005.
Singh 2011		Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381.
SMC 2025		The Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice. Tebentafusp (Kimmtrak)-Full-SMC2746. 2025, https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tebentafusp-kimmtrak-full-smc2746/ [dostęp 14.10.2025 r.].
Stang 2005		Stang A, Parkin DM, Ferlay J, Jöckel KH. International uveal melanoma incidence trends in view of a decreasing proportion of morphological verification. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):114-23. doi: 10.1002/ijc.20690. PMID: 15523698.
Termedia IMCgp100		Stelmach M. Pierwszy lek dla chorych na czerniaka błony naczyniowej oka zarejestrowany przez FDA. Termedia.pl, 11.02.2022. https://www.termedia.pl/onkologia/Pierwszy-lek-dla-chorych-na-czerniaka-blony-naczyniowej-oka-zarejestrowany-przez-FDA,45602.html [dostęp 14.04.2022 r.].
Uchwały NFZ	Rady	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 15/2025/IV w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2024 r. 01-07-2025, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-152025iv,6703.html [dostęp 27.01.2026 r.].

UMCURE 2020	UM CURE 2020. Czerniak błony naczyniowej (UM). https://www.umcure2020.org/pl/ [dostęp 07.04.2022 r.]
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2025 poz. 907.
Virgili 2007	Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. <i>Ophthalmology</i> . 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.optha.2007.01.032. Epub 2007 May 11. PMID: 17498805.
Walczyk 2009	Walczyk A, Fryczkowski AW. Czerniak złośliwy błony naczyniowej gałki ocznej. <i>Studia Medyczne</i> 2009;14:21-25.
Weinberger 2024	Weinberger Y, et al. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1975-2020). <i>Ocul Oncol Pathol</i> . 2024 Dec 19;11(1):30-36. doi: 10.1159/000543151
Wiktorowicz 2018	Wiktorowicz K, et al. Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej Część 1. Kodowanie i budowa. <i>Forum Reumatol</i> . 2018, tom 4, nr 1, 37-44.
Xie 2014	Xie ZY, Hsieh KL, Tsang YM, Cheung WK, Hsieh CH. Primary leptomeningeal melanoma. <i>J Clin Neurosci</i> . 2014 Jun;21(6):1051-2. doi: 10.1016/j.jocn.2013.08.018. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24331626.
Xu 2020	Xu Y, Lou L, Wang Y, Miao Q, Jin K, Chen M, Ye J. Epidemiological Study of Uveal Melanoma from US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2010-2015). <i>J Ophthalmol</i> . 2020 Feb 19;2020:3614039. doi: 10.1155/2020/3614039. eCollection 2020.
Zimmer 2015	Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, Garbe C, Herbst R, Enk A, Kämpgen E, Livingstone E, Bluhm L, Rompel R, Griewank KG, Fluck M, Schilling B, Schadendorf D. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. <i>PLoS One</i> . 2015 Mar 11;10(3):e0118564. doi: 10.1371/journal.pone.0118564. PMID: 25761109; PMCID: PMC4356548.