Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Opracowanie Agencji dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego **B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”**

OTAP.4121.3.2026

Data ukończenia: 28.10.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).*

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

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

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

***Zakres wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

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

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

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Services sp. z o. o.*

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Bristol-Myers Squibb Services sp. z o. o.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BASiW	Baza Analiz Wdrożeniowych i Systemowych
CDA-AMC	Canadian Drug Agency (dawniej CADTH)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECOG-PS	stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Agency
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
MERL	Moduł Eksploracji Rynku Leków
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	National Institute for Health Excellence
NIV+REL	terapia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PD-L1	ligand 1 receptora programowanej śmierci 1 (programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.)
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu 5
2. Przedmiot i historia zlecenia 6
2.1. Korespondencja w sprawie 6
2.2. Zmiany w analizowanym programie lekowym 6
3. Kluczowe informacje i wnioski 7
4. Problem decyzyjny 9
4.1. Problem zdrowotny 9
5. Opinie ekspertów klinicznych 10
6. Ocena zmian w programie 11
6.1. Metodologia 11
6.2. ChPL Opdualag 12
6.3. Badanie rejestracyjne 13
6.4. Wytyczne praktyki klinicznej 14
6.5. Wytyczne refundacyjne 16
6.6. Komentarz analityczny 17
7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego 18
7.1. Metodyka i dane wejściowe 18
7.2. Wyniki oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego 20
7.2.1 100% wzrost liczby pacjentów 20
7.2.1 15% wzrost liczby pacjentów 21
8. Źródła 23
9. Załączniki 25
9.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” z zaznaczeniem proponowanych zmian 25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	16.09.2026 r. (data w piśmie: 15.10.2026 r.)
i znak pisma zlecającego	PLR2.4504.176.2026.3.EB

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)", polegających na usunięciu z kryteriów kwalifikacji do leczenia terapią skojarzoną niwolumabem z relatlimabem wymogu ekspresji PD-L1 < 1 %.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☐	*zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
X	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
☐	*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Oceniana technologia medyczna:

- terapia skojarzona niwolumab z relatlimabem

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)"

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.176.2026.3.EB (data wpływu do Agencji: 16.09.2026 r. [data w piśmie: 15.10.2026 r.]), Minister Zdrowia (MZ) przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- **B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)"**

oraz w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w ww. zakresie.

W zleceniu MZ zawarto prośbę o ocenę zasadności wprowadzenia proponowanych modyfikacji polegających na usunięciu z kryteriów kwalifikacji do leczenia niwolumabem z relatlimabem wymogu potwierdzenia ekspresji PD-L1 < 1 % oraz ich szacowanego wpływu na zmianę populacji pacjentów leczonych w programie lekowym oraz budżet płatnika publicznego.

Do przedmiotowego zlecenia załączono list prof. dr hab. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO), który w imieniu wspomnianego towarzystwa, zwrócił się z prośbą o rozważenie wprowadzenia ww. modyfikacji. Profesor sugerował nie tylko potrzebę usunięcia kryterium dot. potwierdzenia ekspresji PD-L1, ale i zniesienie obowiązku jej oznaczania.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, refundacyjnymi oraz publikacjami naukowymi w zakresie badania rejestracyjnego. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

2.2. Zmiany w analizowanym programie lekowym

Zgodnie z przedmiotem zlecenia oceniana zmiana w treści analizowanego programu lekowego dotyczy **usunięcia kryterium „potwierdzenie ekspresji PD-L1 < 1% na komórkach nowotworu** (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem)" jako warunku kwalifikacji do stosowania terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stadium III nieresekcyjny lub IV).

Treść aktualnie obowiązującego programu lekowego wraz z proponowaną zmianą przedstawiono w rozdz. 9 w ramach załączników do niniejszego opracowania.

Należy jednak podkreślić, że **w ramach proponowanej treści analizowanego programu lekowego nadal figurują zapisy dotyczące obowiązku wykonania adekwatnych badań przy kwalifikacji związanych z potwierdzeniem ekspresji PD-L1**: „ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworu – dla terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem".

3. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na zlecenie Ministra Zdrowia, Agencja przeprowadziła ocenę zasadności zmiany programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)", polegającej na usunięciu wymogu potwierdzenia ekspresji PD-L1 < 1% jako kryterium kwalifikacji do terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Zmiana ta sprawia, że aktualne zastosowanie terapeutyczne leku wykracza poza wskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), stanowiąc procedurę typu off-label. Wniosek o zmianę został zgłoszony przez przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO, prof. Piotra Rutkowskiego), który postulował również zniesienie obowiązku oznaczania ekspresji PD-L1. W opracowaniu przedstawiono analizę proponowanej modyfikacji w kontekście dostępnych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz jej potencjalnego wpływu na populację pacjentów i wydatki płatnika publicznego. Jednocześnie zwrócono uwagę, że mimo usunięcia kryterium kwalifikacyjnego, projekt programu nadal zawiera zapisy dotyczące obowiązku oceny ekspresji PD-L1, co wskazuje na niespójność zapisów wymagającą doprecyzowania.

Problem zdrowotny

Czerniak jest agresywnym nowotworem, którego częstość występowania w Polsce stale rośnie; zaawansowana postać choroby dotyczy ok. 1,5-1,6 tys. pacjentów rocznie. W leczeniu zaawansowanego czerniaka standardem są obecnie nowoczesne terapie immunologiczne, w tym niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem. Pomimo postępów terapeutycznych, rokowanie u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem pozostaje niekorzystne i jest silnie związane z obecnością przerzutów.

Opinie ekspertów klinicznych

Spośród trzech uzyskanych przez Agencję opinii ekspertów, stanowiska są rozbieżne. Dr Wiesław Bal nie popiera zniesienia kryterium PD-L1 <1%, wskazując na niewystarczające dowody, większą toksyczność oraz stanowisko EMA i ESMO; szacuje przy tym wzrost populacji o ok. 10-15%. Z kolei prof. Maciej Krzakowski i dr Emilia Filipczyk-Cisarż uznaje zmianę za zasadną, wskazując na korzyści kliniczne niezależnie od ekspresji PD-L1. Prof. Krzakowski wskazuje na brak istotnego wpływu zmiany na liczebność populacji, natomiast dr Filipczyk-Cisarż stwierdza, że usunięcie kryterium dotyczącego ekspresji PD-L1 może prowadzić do ok. 2-krotnego zwiększenia populacji kwalifikowanej do programu lekowego B.59. Zniesienie ograniczenia popiera również prof. Piotr Rutkowski w ramach listu skierowanego do MZ, podkreślając brak potwierdzonej wartości predykcyjnej PD-L1 w czerniaku oraz wyniki badania RELATIVITY-047.

Ocena zmian w programie

Komentarz analityczny

Dostępne dowody wskazują, że istnieją przesłanki kliniczne przemawiające za usunięciem kryterium ekspresji PD-L1 <1% jako warunku kwalifikacji do terapii niwolumabem z relatlimabem. Badanie RELATIVITY-047 obejmowało pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1, a dostępne analizy nie potwierdzają jednoznacznie wartości tego biomarkera jako czynnika predykcyjnego skuteczności terapii. Za ponowną oceną zasadności kryterium przemawia również stanowisko części wytycznych klinicznych (NCCN 2026, EADO 2024) oraz rekomendacji refundacyjnych (NICE, SMC, CDA-AMC), jak również organu regulacyjnego FDA, dopuszczających stosowanie terapii bez ograniczenia ze względu na PD-L1. Jednocześnie należy podkreślić, że proponowana zmiana prowadziłaby do finansowania terapii w populacji szerszej niż objęta aktualnym wskazaniem rejestracyjnym EMA, a EMA w 2026 r. nie uznała dostępnych dowodów dla populacji PD-L1 ≥1% za wystarczające do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego.

Podsumowanie danych z ChPL i EMA

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdualag, usunięcie kryterium PD-L1 < 1% skutkowałoby objęciem refundacją terapii niwolumabem z relatlimabem pacjentów spoza aktualnie zarejestrowanej populacji, a całkowita rezygnacja z oznaczania PD-L1 byłaby dodatkowo niespójna z warunkami kwalifikacji wskazanymi w ChPL.

Dodatkowo EMA w kwietniu 2026 r. nie uznała dostępnych dowodów dla pacjentów z PD-L1 ≥1% za wystarczające do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego leku.

Podsumowanie danych z badań naukowych

Badanie RELATIVITY-047 objęło 714 wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od ekspresji PD-L1. PD-L1 stanowił czynnik stratyfikacji, a 41% uczestników miało PD-L1 ≥1%.

W populacji ITT niwolumab + relatlimab istotnie wydłużał PFS względem niwolumabu, natomiast w końcowej analizie OS różnica nie osiągnęła założonego progu istotności statystycznej.

Aktualizacja 4-letnia RELATIVITY-047 (Lipson 2025) potwierdziła utrzymywanie się korzyści klinicznej terapii skojarzonej niezależnie od ocenianej ekspresji PD-L1. Jednak mimo korzystnego trendu w zakresie polepszenia punktów końcowych związanych z przeżyciem w wyniku terapii niwolumabem i relatlimabem, oznaczenie PD-L1 nie zostało wykazane jako istotny biomarker predykcyjny skuteczności tej terapii względem samego niwolumabu.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Wytyczne kliniczne nie są w pełni zgodne w zakresie kryterium PD-L1 <1%. Część z nich wspiera jego zniesienie (NCCN 2026 i EADO 2024), natomiast dokumenty podtrzymujące ograniczenie odwołują się m.in. do zapisów rejestracyjnych i refundacyjnych (ESMO 2024, Sekcja Immunoonkologii PTO 2025, PTOK/PTO 2025), jednocześnie wskazując na niepełne uzasadnienie lub potrzebę dalszej oceny jego przydatności. Całościowo dane z wytycznych przemawiają za ponowną oceną zasadności utrzymania tego kryterium w PL B.59.

Podsumowanie wytycznych refundacyjnych

Spośród ośmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2024, SMC 2024, CDA-AMC 2024, HAS 2024, ZIN 2024, Medicinrådet 2025, IQWiG 2026 i NCPE 2026), trzy agencje (NICE, SMC i CDA-AMC) dopuściły stosowanie niwolumabu z relatlimabem bez ograniczenia do pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%, natomiast pozostałe oceny uwzględniały to kryterium głównie ze względu na zakres wskazania rejestracyjnego EMA. Jedynie HAS uzasadniała ograniczenie do chorych z PD-L1 < 1% przesłankami klinicznymi opartymi na analizie podgrup.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy oraz uwzględniono wyłącznie koszty zakupu leku Opdualag, jego podania i diagnostyki w programie lekowym B.59. Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi przeprowadzono dwukrotnie obliczenia przy założeniu: 100% lub 15% wzrostu liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia NIV+REL.

Przy uwzględnieniu 100% wzrostu populacji docelowej w pierwszym miesiącu założonego horyzontu czasowego, terapię NIV+REL będzie przyjmowało 209 pacjentów (min. 187; maks. 230), a w dwunastym miesiącu – 227 (min. 124; maks. 331). Uwzględnienie proponowanej zmiany w PL B.59 będzie związane ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego [redacted]

Zakładając 15% wzrost populacji docelowej oszacowano, że w pierwszym miesiącu terapia NIV+REL będzie stosowana u 120 pacjentów (min. 108; maks. 132) oraz u 131 w dwunastym miesiącu analizowanego horyzontu czasowego (min. 71; maks. 190). Wprowadzenie proponowanych zmian w zapisach przedmiotowego programu spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [redacted] (min. [redacted]; maks. [redacted]).

Ograniczeniami niniejszej analizy są obliczenia oparte na prognozowanej liczbie pacjentów oraz uproszczenie oszacowań w postaci uwzględnienia jedynie części kosztów generowanych w programie lekowym. Przedstawione wyniki odzwierciedlają większą część spodziewanych kosztów inkrementalnych, tj. zakupu i podania leku Opdualag oraz obowiązkowej diagnostyki w programie.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 C43 – Czerniak złośliwy skóry

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów, najczęściej rozwijającym się w obrębie skóry, rzadziej błon śluzowych (m.in. jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego czy układu moczowo-płciowego). Czerniak skóry stanowi ponad 90% wszystkich przypadków czerniaka, natomiast czerniaki błon śluzowych są nowotworami rzadkimi i odpowiadają za około 1% zachorowań.

Do najważniejszych czynników ryzyka należą nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV, jasny fototyp skóry, liczne znamiona barwnikowe, dodatni wywiad rodzinny oraz obecność mutacji genetycznych, zwłaszcza w genie BRAF. W przypadku czerniaków błon śluzowych częściej obserwuje się mutacje genów KIT i SF3B1.

Objawy choroby zależą od lokalizacji i stadium zaawansowania. We wczesnych stadiach typowe jest pojawienie się nowego lub zmieniającego się znamienia barwnikowego, natomiast w stadium zaawansowanym mogą występować powiększone węzły chłonne, guzki przerzutowe w skórze, utrata masy ciała, osłabienie oraz objawy związane z przerzutami do narządów odległych, najczęściej płuc, wątroby, mózgu i kości.

W Polsce obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań na czerniaka. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2023 r. odnotowano 4458 nowych zachorowań oraz 1333 zgony z powodu czerniaka skóry. Z kolei dane GLOBOCAN 2022 wskazują na około 3751 nowych przypadków i 1882 zgony rocznie. W stadium zaawansowanym (nieoperacyjnym III lub IV) choroba dotyczy około 1,5-1,6 tys. pacjentów rocznie w Polsce.

Leczenie zaawansowanego czerniaka obejmuje przede wszystkim immunoterapię z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem lub niwolumabem i relatlimabem, a u chorych z mutacją BRAF V600 także leczenie celowane inhibitorami BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem, enkorafenib z binimetynibem, wemurafenib z kobimetynibem).

Rokowanie zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby. We wczesnych stadiach (I-IIA) 5-letnie przeżycie całkowite wynosi około 70-95%, natomiast w stadium III około 30-70%. W stadium IV, mimo istotnej poprawy wyników leczenia dzięki nowoczesnej immunoterapii i terapiom celowanym, 5-letnie przeżycie osiąga około 20-40% chorych. Najważniejszym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych.

Źródło: NCCN 2026, ESMO 2024, KRN 2025, GLOBOCAN 2022

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii w zakresie przedmiotowej zmiany do sześciu ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano **trzy opinie** od: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej – dr Emilii Filipczyk-Cisarż oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej – dr Wiesława Bala.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Przeciwny wnioskowanej zmianie jest **dr Bal, który negatywnie ocenia zasadność zniesienia kryterium PD-L1 <1% dla terapii niwolumabem z relatlimabem**, wskazując na nieprzekonujące dowody naukowe, większą toksyczność względem niwolumabu oraz stanowisko EMA 2026 i zalecenia ESMO. Jednocześnie ekspert szacuje, że zmiana mogłaby zwiększyć populację kwalifikowaną do programu o ok. 10-15%, sygnalizując, że niwolumab z relatlimabem stanowi raczej alternatywę dla monoterapii niwolumabem niż dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem.

Z kolei, prof. Krzakowski, jak również dr Filipczyk-Cisarż oceniają wnioskowaną zmianę programu jako zasadną, sygnalizując, że wyniki badania RELATIVITY-047 wskazują na korzyść kliniczną ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, co przy porównywalnym profilu toksyczności uzasadnia stosowanie terapii bez ograniczenia ze względu na ekspresję PD-L1. W ocenie prof. Krzakowskiego proponowana zmiana zapisów programu lekowego B.59 nie wpłynie istotnie na liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia, ponieważ terapia niwolumabem z relatlimabem będzie przede wszystkim zastępować schemat niwolumab + ipilimumab. Z kolei, dr Filipczyk-Cisarż podkreśla, że proponowana zmiana może skutkować około 2-krotnym wzrostem populacji kwalifikowanej do programu, przy założeniu zbliżonego udziału chorych z ekspresją PD-L1 ≥1% i <1%.

Podobnie w liście skierowanym do MZ, Przewodniczący PTOK – **prof. Piotr Rutkowski** wskazuje, że badanie rejestracyjne RELATIVITY-047 wykazało korzyści kliniczne terapii w całej populacji chorych, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, a wartość predykcyjna tego biomarkera w czerniaku nie została potwierdzona. Dodatkowo obowiązek oznaczania PD-L1 może opóźniać rozpoczęcie leczenia (ograniczoną wiarygodność oznaczeń PD-L1 w czerniaku z uwagi na heterogenność ekspresji), podczas gdy terapia niwolumabem z relatlimabem charakteryzuje się korzystnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa oraz jest rekomendowana przez aktualne wytyczne kliniczne. **Zdaniem prof. Rutkowskiego obecne ograniczenie nie znajduje wystarczającego uzasadnienia klinicznego i powinno zostać zniesione.**

6. Ocena zmian w programie

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)" zaproponowano zmianę w postaci usunięcia kryterium „potwierdzenie ekspresji PD-L1 <1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem)" jako warunku kwalifikacji do stosowania terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (stadium III nieresekcyjny lub IV).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach programu lekowego B.59 refundowana jest monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz pięć terapii skojarzonych, w tym niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (produkt Opdualag).

6.1. Metodologia

W dniu 02.10.2026 r. przeprowadzono proste wyszukiwanie dowodów naukowych w bazie danych Medline (via PubMed) z zastosowaniem haseł odnoszących się zarówno do ocenianej interwencji, jak i populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole'a. Zgodnie ze strategią wyszukiwania przedstawioną w tabeli poniżej, odnaleziono łącznie 55 publikacji dotyczących ocenianej terapii.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data: 02.10.2026)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	relatlimab	200
#2	nivolumab	14 211
#3	(nivolumab) AND (relatlimab)	166
#4	Opdualag	17
#5	skin OR dermal OR cutaneous	1 187 169
#6	melanoma	185 283
#7	neoplasm* OR cancer* OR tumour*	5 290 107
#8	(neoplasm* OR cancer* OR tumour*) OR melanoma	5 319 115
#9	"Malignant Melanoma*"	35 096
#10	(skin OR dermal OR cutaneous) AND ((neoplasm* OR cancer* OR tumour*) OR melanoma)	290 809
#11	("Malignant Melanoma*") OR ((skin OR dermal OR cutaneous) AND ((neoplasm* OR cancer* OR tumour*) OR melanoma))	305 781
#12	(Opdualag) OR ((nivolumab) AND (relatlimab))	171
#13	#11 AND #12	55

Spośród 55 odnalezionych rekordów do dalszej analizy wybrano publikacje przedstawiające najbardziej aktualne wyniki kluczowych badań klinicznych ocenianej terapii, w tym dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji oraz aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Ostatecznie włączono 6 publikacji dot. badania rejestracyjnego leku.

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia dowodów naukowych (PICOS):

- **populacja (P):** pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych
- **interwencja (I):** niwolumab z relatlimabem
- **komparator (C):** bez ograniczeń;
- **punkty końcowe (O):** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa;
- **typ badań (S):** badania randomizowane z grupą kontrolną, przeglądy systematyczne/metaanalizy, wytyczne praktyki klinicznej
- **inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne pełne teksty publikacji.

Uwzględniono również informacje pochodzące z aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Opdualag opublikowanej na stronie EMA oraz przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazach gromadzących wytyczne praktyki klinicznej oraz na stronie adekwatnych towarzystw naukowych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase, https://www.tripdatabase.com/
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/
- European Society for Medical Oncology (ESMO), https://www.esmo.org/
- American Society for Clinical Oncology (ASCO), https://www.asco.org/
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), https://www.nccn.org/.

Dodatkowo przeprowadzono proste wyszukiwanie na stronach przykładowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w kierunku odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ocenianej technologii:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – https://www.cda-amc.ca/ (CDA-AMC)
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Szkocja – https://scottishmedicines.org.uk/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Dania – https://medicinraadet.dk/
- Szwecja – https://www.tlv.se/
- Królestwo Niderlandów – http://www.zorginstituutnederland.nl/

6.2. ChPL Opdualag

Zgodnie z ChPL Opdualag i zawartymi w niej informacjami, lek Opdualag (niwolumab + relatlimab) jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu 1. linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, a do leczenia należy kwalifikować chorych, u których obecność i wysokość ekspresji potwierdzono zwalidowanym testem.

Powyższe oznacza, że usunięcie progu PD-L1 < 1% umożliwiałoby leczenie również pacjentów z PD-L1 ≥ 1% a takie zastosowanie wykraczałoby poza populację określoną w aktualnym wskazaniu rejestracyjnym, natomiast całkowite usunięcie oceny PD-L1 pozostawałoby dodatkowo niespójne z zapisem ChPL dotyczącym kwalifikowania pacjentów na podstawie oznaczenia ekspresji PD-L1.

Z formalnego punktu widzenia **zmiana oznaczałaby finansowanie leczenia niwolumabem + relatlimabem w populacji szerszej** niż populacja objęta pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Ponadto, w kwietniu 2026 r. **EMA odmówiła rozszerzenia wskazania rejestracyjnego na populację PD-L1 ≥1%,** uznając, że przedstawione analizy podgrup były eksploracyjne i niewystarczające do formalnej zmiany ChPL. Nie oznacza to wykazania braku skuteczności w tej populacji, lecz niedostateczną siłę dowodów dla formalnej zmiany wskazania (**Stanowisko EMA 2026**). Ponadto, biorąc pod uwagę, że Opdualag jest zgodnie ze stanowiskiem EMA gorzej tolerowany niż monoterapia niwolumabem, stwierdzono, że w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i ekspresją PD-L1 ≥1% korzyści ze stosowania leku nie przewyższają związanych z nim zagrożeń.

6.3. Badanie rejestracyjne

Podstawą rejestracji niwolumab + relatlimab (Opdualag) było randomizowane badanie fazy II/III CA224047, znane jako **RELATIVITY-047 (Tawbi 2022, Long 2023, Schadendorf 2023, Tawbi 2024),** porównujące niwolumab z relatlimabem z monoterapią niwolumabem u wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem.

Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Ekspresja PD-L1, z podziałem na <1% i ≥1%, była czynnikiem stratyfikacji randomizacji, a nie kryterium włączenia ograniczającym populację. Łącznie zrandomizowano 714 pacjentów: 355 do leczenia skojarzonego i 359 do niwolumabu. Wśród 41% pacjentów badania ekspresja PD-L1 wynosiła ≥1%.

Tabela 2. Charakterystyka populacji docelowej badania RELATIVITY-047

Charakterystyka	niwolumab + relatlimab (n=355)	niwolumab (n=359)	ogółem (N=714)
wiek, mediana (zakres)	63 (20; 94)	62 (21; 90)	63 (20; 94)
płeć żeńska, n (%)	145 (41)	153 (43)	298 (42)
ECOG PS=0, n (%)	236 (66)	242 (67)	478 (67)
ECOG PS=1, n (%)	119 (34)	117 (33)	236 (33)
LDH > GGN	130 (37)	128 (36)	258 (36)
LDH >2 x GGN, n (%)	32 (9)	31 (9)	63 (9)
wcześniejsze leczenie, n (%)	33 (9)	27 (8)	60 (8)
czerniak skóry akralny n (%)	41 (11)	41 (11)	82 (11)
czerniak skóry nieakralny n (%)	249 (70)	254 (71)	503 (70)
czerniak błon śluzowych, n (%)	23 (6)	28 (7)	51 (7)
ekspresja LAG-3 ≥1%, n (%)	268 (75)	269 (75)	537 (75)
ekspresja LAG-3 <1%, n (%)	87 (24)	90 (25)	177 (25)
ekspresja PD-L1 ≥1%, n (%)	**146 (41)**	**147 (41)**	**293 (41)**
ekspresja PD-L1 <1%, n (%)	**209 (59)**	**212 (59)**	**421 (59)**
status mutacji BRAF, n (%)	136 (38)	139 (39)	275 (38)
status mutacji BRAF typu dzikiego, n (%)	219 (62)	220 (61)	439 (61)

BRAF, B-Raf protoonkogen; ECOG PS, stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; GGN, górna granica normy; LAG-3, gen aktywacji limfocytów 3; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; PD-L1, ligand receptora programowanej śmierci komórki 1

W populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) wykazano, m.in. medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) równą ok. 10 miesięcy (mies.) dla niwolumabu z relatlimabem vs ok. 5 mies. dla niwolumabu (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,92], p=0,0055). Z kolei, w określonej w badaniu końcowej analizie przeżycia całkowitego (OS), różnica w populacji ITT nie osiągnęła istotności statystycznej (HR=0,80 [95%CI: 0,64; 1,01]).

W publikacji **Lipson 2025** przedstawiono opisowe, zaktualizowane analizy po 4 latach obserwacji u pacjentów z badania **RELATIVITY-047.** Przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies., niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem wykazywał trwałą poprawę wyników leczenia w porównaniu z monoterapią niwolumabem u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem. **W zależności od wyjściowej ekspresji PD-L1, korzyść ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano zarówno u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, jak i ≥1%.** W podgrupie PD-L1 <1% mediana PFS wyniosła odpowiednio 6,7 vs 3,0 mies., natomiast wyniki dla odsetka obiektywnych odpowiedzi – ORR 37,8% vs 25,5% (różnica 12,3 p.p. [95%CI: 3,4; 21,0]). Jednocześnie u pacjentów z PD-L1 ≥1% wyniki w zakresie mediany PFS były liczbowo lepsze w obu ramionach badania (18 vs 14,7 mies.), natomiast ORR 52,7% vs 44,9% (różnica 7,8 p.p.), przy czym 95% CI wskazuje na brak istotności statystycznej ww. wyniku (wynosi -3,6 do 19,0 p.p.). Ponadto u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% wyniki PFS pozostawały opisowo podobne w obu grupach leczenia (HR=0,95 [95%CI: 0,71; 1,28]), natomiast w przypadku OS obserwowano opisowy trend na korzyść niwolumabu z relatlimabem w porównaniu z monoterapią niwolumabem (HR=0,76 [95% CI: 0,55; 1,05]).

Autorzy publikacji wskazują jednak, że mimo korzystnego trendu w zakresie polepszenia analizowanych punktów końcowych terapii niwolumabem i relatlimabem, oznaczenie PD-L1 nie zostało wykazane jako istotny biomarker predykcyjny skuteczności tej terapii względem samego niwolumabu.

Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie punktów końcowych PFS i ORR w ocenie BICR, w zależności od wyjściowego poziomu ekspresji PD-L1 wg Lipson 2025 (RELATIVITY-047)

Leczenie	Populacja ITT (ogółem), N=714	PD-L1 <1% lub brak możliwości oznaczenia	PD-L1 ≥1%
mediana PFS, miesiące (95%CI)			
niwolumab + relatlimab	10,2 (6,5; 15,7)	6,7 (4,7; 12,0)	18,0 (10,1; 26,7)
niwolumab	4,6 (3,5; 6,5)	3,0 (2,8; 4,5)	14,7 (5,4; 34,5)
ORR, %			
niwolumab + relatlimab	43,9 (38,7; 49,3)	37,8 (31,2; 44,7)	52,7 (44,3; 61,1)
niwolumab	33,4 (28,6; 38,6)	25,5 (19,8; 31,9)	44,9 (36,7; 53,3)
różnica*, p.p.	10,5 (3,4; 7,5)	12,3 (3,4; 21,0)	7,8 (-3,6; 19,0)

* Zdefiniowano jako różnicę w odsetku obiektywnych odpowiedzi (%) pomiędzy grupą stosującą niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem a grupą stosującą niwolumab.

BICR, niezależna centralna ocena z zaślepieniem; CI, przedział ufności; ORR, odsetek obiektywnych odpowiedzi; PD-L1, ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; PFS, przeżycie wolne od progresji choroby

Dodatkowa analiza badania **RELATIVITY-047 (Regan 2025)** oparta na wskaźniku przeżycia wolnego od leczenia (TFS, ang. treatment-free survival) wykazała, że pacjenci leczeni niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem spędzali średnio o 2,9 mies. więcej bez konieczności stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej niż pacjenci otrzymujący niwolumab w monoterapii (9,7 vs 6,8 mies.). Korzyść ta utrzymywała się również po uwzględnieniu okresów wolnych od ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz była obserwowana niezależnie od statusu mutacji BRAF i poziomu ekspresji PD-L1. Wyniki w zakresie TFS obserwowano zarówno u chorych z PD-L1 ≥1% (12,3 vs 7,7 mies.), jak i PD-L1 <1% (7,9 vs 6,2 mies.). **Dane te stanowią dodatkowe potwierdzenie trwałości efektu leczenia skojarzonego niwolumab + relatlimab i nie wskazują na ograniczenie korzyści wyłącznie do chorych z PD-L1 <1%.**

6.4. Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia pierwszej linii zaawansowanego czerniaka w stadium III nieresekcyjnym lub IV: polskie PTOK/PTO 2025 i Sekcji Immunoonkologii PTO 2025, europejskie EADO 2024 i ESMO 2024 oraz amerykańskie NCCN 2026.

Wśród odnalezionych wytycznych, stanowiska **NCCN 2026 i EADO 2024 wskazują na zasadność wnioskowanej zmiany** w PL B.59 dot. usunięcia kryterium „potwierdzenie ekspresji PD-L1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem)"

Wytyczne Sekcji Immunoonkologii PTO 2025 i wytyczne PTOK/PTO 2025 podtrzymują obecne rekomendacje, wskazując jednak, że stanowisko to wynika z zapisu rejestracyjnego EMA i zapisu refundacyjnego w aktualnym programie. Jednak Sekcja Immunoonkologii PTO 2025 wskazuje uzasadnienie kryterium kwalifikującego jako niepełne, odnosząc się do dobrych wyników i istotnie statystycznej różnicy w zakresie PFS u chorych z ekspresją PD-L1 > 1%. **PTOK/PTO 2025 sygnalizuje wymóg dalszej oceny przydatności tego kryterium**.

Wytyczne ESMO 2024 podkreślają rozbieżne zapisy rejestracyjne między EMA a FDA, w rekomendacjach uwzględniając jednak zapis dotyczący oznaczenia ekspresji PD-L1.

Szczegółowe zalecenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej w kontekście wnioskowanej zmiany w PL B.59

Organizacja, rok	Stanowisko wytycznych praktyki klinicznej	Zgodność z proponowaną zmianą
<u>Zmiana w PL B.59</u> usunięcie kryterium „potwierdzenie ekspresji PD-L1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem)"		
Sekcja Immunoonkologii PTO 2025	Zalecenia w zakresie immunoterapii niwolumabem + relatlimabem są zgodne z rejestracją EMA i aktualnie obowiązującą treścią PL.	niezgodne

Organizacja, rok	Stanowisko wytycznych praktyki klinicznej	Zgodność z proponowaną zmianą
	Terapia może być stosowana wyłącznie u chorych z ekspresją PD-L1 < 1%. Zaleca się wykonanie oznaczenia PD-L1 u których planowane jest rozpoczęcie immunoterapii w pierwszej linii leczenia. *Jakość dowodów: konsensus ekspercki*	
PTOK/PTO 2025	W systemowym leczeniu u chorych z obecnością mutacji *BRAF V600* stosuje się inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem *MEK*), oraz, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembralizumab) lub ipilimumab (w skojarzeniu z niwolumabem) lub anty-LAG-3 – relatlimabem (w skojarzeniu z niwolumabem przy ekspresji PDL-1 < 1%). *Jakość dowodów: I, siła zaleceń: 1* Ocena ekspresji receptora PD-L1, podawana jako odsetek dodatnich komórek nowotworowych, może być przydatna u chorych w stopniu III lub IV, chociaż jej zastosowanie kliniczne jest bardzo ograniczone. *Jakość dowodów: I, siła zaleceń: 2B* *Jakość dowodów:* *I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności* *Siła zaleceń:* *1 – zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej 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 eksperckiego*	częściowo zgodne (pośrednio wspiera zmianę)
NCCN 2026 (amerykańskie)	Wskazano potrzebę dalszej oceny przydatności kryterium. Oznaczenie PD-L1 nie powinno mieć wpływu na decyzję kliniczną. *Siła rekomendacji: 1 (rekomendacje oparte na wysokiej jakości dowodach (m.in. randomizowanych badaniach III fazy lub metaanalizach) przy jednomyślnym poparciu panelu [≥85%])*	zgodne
ESMO 2024 (europejskie)	Niwolumab + relatlimab może być oferowany jako leczenie w pierwszej linii, ale zatwierdzenie EMA dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1% *I, B, wynik ESMO-MCBS v1.1: 3* Zatwierdzenie EMA dotyczy ekspresji PD-L1 < 1%, FDA zatwierdziła terapię skojarzeniową niezależnie od ekspresji PD-L1. *Jakość dowodów:* *I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego o wysokiej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawie zaprojektowanych-RCT bez istotnej heterogeniczności* *Siła zaleceń:* *B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, zazwyczaj zalecane* *ESMO-MCBS v1.1 (wynik w skali ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, służącej do oceny wielkości korzyści klinicznej leczenia przeciwnowotworowego):* *W przypadku leczenia choroby zaawansowanej skala ESMO-MCBS v1.1 wynosi od 1 do 5, gdzie:* *4-5 oznacza znaczną korzyść kliniczną,* *3 oznacza umiarkowaną korzyść kliniczną,* *1-2 oznacza ograniczoną korzyść kliniczną.*	niezgodne
EADO 2024 (europejskie)	W przypadku zaawansowanego czerniaka w stadium IV terapia skojarzona może być stosowana bez względu na ekspresję PD-L1. *Jakość dowodów: 1a, siła rekomendacji: A, konsensus: 100% (najwyższa jakość dowodów [zwykle oparta na metaanalizie badań randomizowanych lub spójnym zbiorze wysokiej jakości RCT], najsilniejsza rekomendacja [dostępne dowody jednoznacznie wspierają stosowanie danej interwencji] oraz pełna zgoda ekspertów panelu)*	zgodne

EADO, European Association of Dermato-Oncology; ESMO, European Society For Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PTO, Polskie Towarzystwo Onkologiczne; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

6.5. Wytyczne refundacyjne

W toku prac analitycznych odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (Opdualag), opublikowanych od 2024 r. (data wejścia terapii do refundacji w Polsce): NICE 2024, SMC 2024, CDA-AMC 2024, HAS 2024, ZIN 2024, Medicinrådet 2025, IQWiG 2026 i NCPE 2026.

Spośród 8 odnalezionych ocen refundacyjnych, **rekomendacje NICE, SMC i CDA-AMC z 2024 r. dopuszczały stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem bez ograniczenia ze względu na ekspresję PD-L1, co pośrednio wspiera możliwość leczenia szerszej populacji pacjentów.** Odmienne stanowisko zajęła HAS, ograniczając finansowanie do chorych z ekspresją PD-L1 <1% na podstawie wyników eksploracyjnej analizy podgrup, natomiast w ocenach ZIN, Medicinrådet, IQWiG i NCPE kryterium PD-L1 <1% wynikało przede wszystkim z zakresu wskazania rejestracyjnego EMA, bez odrębnego potwierdzenia klinicznej konieczności jego stosowania jako kryterium kwalifikacji.

Szczegółowe zestawienie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Opdualag i ich status w zakresie oznaczenia PD-L1

Agencja, rok (kraj)	Stanowisko	Populacja objęta oceną lub rekomendacją	Podejście do PD-L1	Znaczenie dla oceny leczenia niezależnie od PD-L1
NICE 2024 (Anglia)	pozytywne	pacjenci z nieleczonym zaawansowanym czerniakiem	brak ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1	Pośrednio wspiera stosowanie niezależnie od PD-L1. Nie przeprowadzono jednak szczegółowej oceny wartości predykcyjnej biomarkera; wniosek wynika przede wszystkim z niewłączenia PD-L1 do kryteriów kwalifikacji.
SMC 2024 (Szkocja)	pozytywne	pacjenci z zaawansowanym czerniakiem leczeni w 1. linii	brak ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1	Wspiera możliwość stosowania terapii niezależnie od PD-L1, ale nie stanowi odrębnej oceny predykcyjnego znaczenia biomarkera.
CDA-AMC 2024 (Kanada)	pozytywne warunkowo	pacjenci z nieoperacyjnym stadium III lub IV albo przerzutowym czerniakiem, bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium zaawansowanym	brak kryterium kwalifikacji opartego na PD-L1	Wspiera finansowanie niezależnie od PD-L1. Populacja badania obejmowała pacjentów bez względu na poziom ekspresji biomarkera.
HAS 2024 (Francja)	pozytywne wyłącznie w ograniczonej populacji	dorośli oraz młodzież ≥12 lat z zaawansowanym czerniakiem, leczeni w 1. linii, ECOG 0–1, bez aktywnych przerzutów do mózgu.	wymagana ekspresja PD-L1 <1%	Nie wspiera rozszerzenia na populację niezależną od PD-L1. Stanowisko opiera się jednak głównie na eksploracyjnych analizach podgrup, a nie na głównej analizie populacji ITT.
ZIN 2024 (Niderlandy)	negatywne	populacja zgodna z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym, tj. PD-L1 <1%.	PD-L1 <1% zgodnie z zakresem rejestracji	Nie przedstawiono odrębnego uzasadnienia klinicznego dla ograniczenia do PD-L1 <1%; kryterium wynikało przede wszystkim z zakresu ocenianego wskazania.
Medicinrådet 2025 (Dania)	pozytywne	pacjenci z zaawansowanym czerniakiem i ekspresją PD-L1 <1%.	wymagana ekspresja PD-L1 <1% zgodnie ze wskazaniem EMA	Nie przeprowadzono odrębnej analizy potwierdzającej kliniczną konieczność ograniczenia do PD-L1 <1%; kryterium wynikało z zakresu wskazania rejestracyjnego.
IQWiG 2026 (Niemcy)	niewielka dodatkowa korzyść u dorosłych; brak wykazanej dodatkowej korzyści u młodzieży ≥12 lat	pacjenci z zaawansowanym czerniakiem i ekspresją PD-L1 <1%, zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym.	PD-L1 <1% jako element ocenianego wskazania	Raport nie rozstrzyga zasadności utrzymywania PD-L1 jako kryterium kwalifikacji. Brak takiej oceny wynika z zakresu rejestracji i nie potwierdza wartości predykcyjnej biomarkera. Do 2.10.2026 r. brak ostatecznej rekomendacji G-Ba.
NCPE 2026 (Irlandia)	negatywne ze względów ekonomicznych	populacja zgodna z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym, tj. PD-L1 <1%.	PD-L1 <1% jako element ocenianego wskazania	Scenariusz leczenia niezależnie od PD-L1 dotyczył wyłącznie konsekwencji budżetowych. Nie potwierdzał skuteczności ani opłacalności terapii w szerszej populacji.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; CDA-AMC, Canadian Drug Agency; HAS, Haute Autorité de Santé; ZIN, Zorginstituut Nederland; Medicinrådet, Danish Medicines Council; IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; G-Ba, Gemeinsamer Bundesausschuss; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics

6.6. **Komentarz analityczny**

Dostępne dane wskazują, że istnieją przesłanki kliniczne przemawiające za ponowną oceną zasadności utrzymywania ekspresji PD-L1 <1% jako kryterium kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem. Do badania RELATIVITY-047 kwalifikowano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, przy czym biomarker ten stanowił czynnik stratyfikacji, a nie kryterium selekcji pacjentów; 41% uczestników badania miało ekspresję PD-L1 ≥1%. W długoterminowej, opisowej analizie badania korzyści ze stosowania terapii skojarzonej obserwowano zarówno w podgrupie PD-L1 <1%, jak i PD-L1 ≥1%, jednak w podgrupie PD-L1 ≥1% oszacowania efektu dla części punktów końcowych były obarczone niepewnością, a dla PFS HR wyniósł 0,95 (95% CI: 0,71; 1,28). Jednocześnie podkreślano, że PD-L1 nie został wykazany jako istotny biomarker predykcyjny skuteczności niwolumabu z relatlimabem względem monoterapii niwolumabem.

Za zasadnością ponownej oceny ograniczenia przemawia również brak jednolitego stanowiska wytycznych klinicznych. NCCN 2026 i EADO 2024 wspierają możliwość stosowania terapii bez ograniczenia do PD-L1 <1%, natomiast polskie zalecenia oraz ESMO 2024 zachowują ograniczenie związane z PD-L1, pozostające w związku z zakresem rejestracji EMA. Polskie zalecenia wskazują przy tym na ograniczoną przydatność kliniczną oznaczenia PD-L1 lub potrzebę dalszej oceny tego kryterium. Podobnie spośród odnalezionych ocen refundacyjnych NICE, SMC i CDA-AMC dopuściły stosowanie terapii bez ograniczenia ze względu na ekspresję PD-L1, podczas gdy w części pozostałych ocen ograniczenie do PD-L1 <1% wynikało przede wszystkim z zakresu wskazania rejestracyjnego EMA.

Należy również zauważyć, że w aktualnym wskazaniu rejestracyjnym FDA dla produktu Opdualag (FDA Opdualag 2026), status ekspresji PD-L1 nie stanowi kryterium kwalifikacji do leczenia. Może to wskazywać, że amerykański organ regulacyjny nie uznał dostępnych danych za uzasadniające ograniczenie stosowania terapii wyłącznie do pacjentów z PD-L1 <1%, a korzyści kliniczne oceniano w populacji chorych z zaawansowanym czerniakiem niezależnie od ekspresji tego biomarkera.

Istotnym ograniczeniem przemawiającym przeciwko jednoznacznemu poparciu zmiany jest jednak aktualny status rejestracyjny produktu Opdualag w UE. Zgodnie z ChPL terapia jest wskazana u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, a EMA w kwietniu 2026 r. odmówiła rozszerzenia wskazania na populację PD-L1 ≥1%, uznając przedstawione analizy podgrup za niewystarczające do formalnej zmiany wskazania. W konsekwencji usunięcie progu PD-L1 <1% z programu B.59 oznaczałoby możliwość finansowania leczenia w populacji szerszej niż objęta aktualnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Podsumowując, dostępne dowody wskazują, że PD-L1 nie ma jednoznacznie potwierdzonej wartości jako biomarker predykcyjny dla terapii niwolumabem z relatlimabem, co wraz ze stanowiskiem części wytycznych klinicznych, decyzji FDA i agencji HTA stanowi argument za rozważeniem usunięcia kryterium PD-L1 <1% z programu B.59. Jednocześnie dowody dotyczące względnej korzyści terapii w podgrupie PD-L1 ≥1% pozostają mniej jednoznaczne, a proponowana zmiana wykraczałaby poza aktualne wskazanie rejestracyjne EMA. Z tego względu zasadność zmiany należy rozpatrywać z uwzględnieniem zarówno przesłanek klinicznych, jak i formalnych konsekwencji finansowania terapii w populacji szerszej niż populacja określona w ChPL.

7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

7.1. Metodyka i dane wejściowe

Perspektywa

Wyniki analizy zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą następujące scenariusze:

- scenariusz aktualny przedstawia roczną prognozę wielkości populacji i kosztów NFZ przy założeniu braku zamian w programie lekowym B.59 (utrzymanie aktualnego zapisu dot. wymaganego poziomu ekspresji PD-L1 przy kwalifikacji do terapii niwolumabem z relatlimabem);
- scenariusz nowy przedstawia roczną prognozę wielkości populacji i kosztów NFZ przy założeniu usunięcia kryterium ekspresji PD-L1 przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem z relatlimabem w programie lekowym B.59.

Za wynik analizy przyjęto różnicę pomiędzy scenariuszami – inkrementalne wydatki płatnika.

Wersje analizy

Przeprowadzono dwie wersje analizy, różniące się liczbą pacjentów leczonych NIV+REL w scenariuszu nowym – konserwatywną, opartą o stanowisko KW dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, zakładającą 100% wzrost liczby pacjentów, oraz przewidującą 15% przyrost leczonych osób, przyjętą na podstawie opinii KW dr n. med. Wiesława Bala.

Populacja

Populację docelową analizy stanowili pacjenci w wieku ≥12 lat z rozpoznanym i potwierdzonym histopatologicznie czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieresekcyjny) lub IV, spełniający ogólne i szczegółowe kryteria włączenia do programu – niezależnie od wartości ekspresji PD-L1.

Uwzględnione koszty

W obliczeniach wzięto pod uwagę wyłącznie koszty zakupu i podania leku Opdualag oraz koszty diagnostyki w programie lekowym. Pozyskane dane wskazują, że wydatki na zakup leków stanowią największą część kosztów realizacji PL B.59 (94%).

W celu uproszczenia analizy nie uwzględniano występowania w horyzoncie analizy zgonów, przerywania leczenia z dowolnych przyczyn oraz zmiany leczenia. Dane pochodzące z badania rejestracyjnego RELATIVITY-047 wspierają założenie, że pacjenci leczeni NIV+REL osiągają kilkunastomiesięczny czas przeżycia całkowitego.

Dane wejściowe

Analizę oparto na danych przedstawionych w Module Eksploracji Rynku Leków (MERL), mapach potrzeb zdrowotnych za lata 2022-2026 udostępnionych w Bazie Analiz Wdrożeniowych i Systemowych (BASiW) oraz informacji z portalu Statystyki NFZ. Uzyskane dane historyczne z okresu od kwietnia 2024 do maja 2026 roku wykorzystano do wyznaczenia prognozy liczebności populacji i wydatków NFZ w horyzoncie analizy. Prognozowanie przeprowadzono w programie Microsoft Excel z wykorzystaniem funkcji forecast.est. Dla uzyskanych wyników obliczono także 95% CI, służący do przedstawienia minimalnego i maksymalnego wariantu analizy.

Proponowana zmiana w kryteriach włączenia do programu B.59 **może wpłynąć na liczebność pacjentów** kwalifikujących się do leczenia NIV+REL. Stanowisko ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wpływ proponowanej zmiany w programie lekowym B.59 na liczebność pacjentów – stanowiska ekspertów

Proponowana zmiana	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, KK w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Wiesław Bal, KW w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, KW w dz. onkologii klinicznej
Usunięcie z kryteriów kwalifikacji do leczenia NIV+REL wymogu ekspresji PD-L1<1%	Proponowana zmiana nie wpłynie istotnie na wielkość populacji kwalifikowanej do leczenia – terapia skojarzona niwolumabem z relatlimabem będzie zastępowała przede wszystkim schemat niwolumab + ipilimumab.	Proponowana zmiana spowoduje wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia o 10-15%. Terapia skojarzona niwolumabem i relatlimabem stanowi alternatywę raczej dla monoterapii niwolumabem niż terapii dubletowej niwolumab-ipilimumab.	Proponowana zmiana spowoduje dwukrotny wzrost liczby pacjentów leczonych niwolumabem z relatlimabem (u około 50% pacjentów z czerniakiem odnotowuje się ekspresję PD-L1 > 1%).

Konserwatywnie przyjęto prognozę przedstawioną przez KW dr n. med. Filipczyk-Cisarż, tj. **100% zwiększenie** liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia NIV+REL po wprowadzeniu proponowanej zmiany w programie. Przeprowadzono także wersję obliczeń, w której założono maksymalny wzrost liczby pacjentów leczonych NIV+REL wskazany przez KW dr n. med. Wiesława Bala – o 15%.

Pozyskane z MERL (dostęp 15.10.2026) oraz BASiW dane dotyczące rozliczonych przez płatnika publicznego kosztów realizacji programu lekowego B.59 od roku udostępnienia terapii lekiem Opdualag przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Rozliczone przez NFZ roczne koszty realizacji programu lekowego B.59 [PLN]

Kategoria	2024*	2025
Koszty leku Opdualag	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałych leków i udzielonych świadczeń	[redacted]	[redacted]
Łącznie	**496 376 375**	**599 340 100**
Średnie wydatki na pacjenta w programie	**128 962**	**134 141**

[redacted]

Zgodnie z Zarządzeniem nr 87/2025/DGL Prezesa NFZ wycena punktowa ambulatoryjnego przyjęcia pacjenta w związku z realizacją programu lekowego wynosi 108,16 punktów. Wycenę punktu konserwatywnie przyjęto jako najwyższą średnią cenę punktową za realizację świadczeń w PL B.59 w 2026 roku w poszczególnych oddziałach wojewódzkich NFZ (1,93 zł).

Wykorzystując powyższe dane analitycy Agencji oszacowali średnie miesięczne koszty ponoszone przez płatnika publicznego w związku z leczeniem skojarzonym NIV+REL w przedmiotowym programie, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 8.Koszty produktów i świadczeń uwzględnione w obliczeniach [PLN]

Kategoria kosztów	Sposób uwzględnienia kosztu	Koszt	Koszt miesięczny
Diagnostyka w I roku leczenia	Jednokrotnie w ciągu roku (ryczałt). Przyjęto założenie jednokrotnego naliczenia kosztów diagnostyki w II roku dla wszystkich pacjentów leczonych w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego oraz jednokrotne naliczanie	6 289,00	524,08
Diagnostyka w II i kolejnym roku leczenia		4 715,40	392,95
Zakup leku Opdualag	Zużycie 2 fiolek na jedno podanie. Jedno podanie na 4 tygodnie.	[redacted]	[redacted]
Podanie leku Opdualag	Podanie co 4 tygodnie	208,75	208,75
Łącznie		**I rok terapii**	[redacted]
		II rok terapii i dalej	[redacted]

7.2. Wyniki oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę liczebności pacjentów leczonych terapią NIV+REL w PL B.59, w scenariuszu istniejącym (tj. przy obowiązywaniu wymogu ekspresji PD-L1 <1%).

Tabela 9. Prognoza liczby pacjentoterapii NIV+REL w PL B.59 – scenariusz istniejący

Liczba miesiącoterapii NIV+REL w PL B.59 – scenariusz istniejący												
miesiąc		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wariant	podstawowy	**104**	**105**	**106**	**107**	**108**	**109**	**109**	**110**	**111**	**112**	**113**	**114**
	minimalny	94	93	92	90	88	85	82	79	75	71	67	62
	maksymalny	115	117	120	123	127	132	137	142	147	153	159	165

7.2.1 100% wzrost liczby pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną uprzednio liczbę pacjentów leczonych NIV+REL po uwzględnieniu zmiany w PL B.59 (kwalifikacja do leczenia NIV+REL niezależnie od ekspresji PD-L1) zwiększoną zgodnie z maksymalnymi przewidywaniami KW dr Filipczyk-Cisarż, tj. o 100%.

Tabela 10. Prognoza liczby pacjentoterapii niwolumabem z relatlimabem w programie lekowym B.59 – scenariusz nowy, wzrost o 100%

Liczba miesiącoterapii NIV+REL w programie lekowym B.59 – scenariusz nowy												
miesiąc		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wariant	podstawowy	**209**	**210**	**212**	**214**	**215**	**217**	**219**	**221**	**222**	**224**	**226**	**227**
	minimalny	187	187	184	181	176	171	164	157	150	142	133	124
	maksymalny	230	234	240	247	255	264	273	284	295	306	318	331

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu proponowanej zmiany w programie lekowym B.59 na budżet płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ – wzrost populacji o 100%, wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Scenariusz istniejący	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszty podania NIV+REL	273 032,62
Koszty diagnostyki w programie lekowym	590 573,56
Koszty sumaryczne	[redacted]
Scenariusz nowy	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszty podania NIV+REL	546 086,86
Koszty diagnostyki w programie lekowym	1 263 161,80
Koszty sumaryczne	[redacted]
Koszty inkrementalne	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszty podania NIV+REL	672 588,24

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Koszty diagnostyki w programie lekowym	273 054,25
Koszty sumaryczne	[redacted]

Zaproponowana zmiana w programie lekowym B.59 będzie związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi [redacted] w przyjętym rocznym horyzoncie czasowym (wariant podstawowy prognozy).

Koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego i wariantów skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, wzrost populacji o 100% – wariant podstawowy oraz skrajne [PLN]

Wariant obliczeń	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Koszty inkrementalne	
minimalny	[redacted]
podstawowy	[redacted]
maksymalny	[redacted]

W wariancie minimalnym inkrementalne wydatki płatnika publicznego w rocznym horyzoncie analizy wyniosą [redacted], a w maksymalnym – [redacted]

7.2.1 **15% wzrost liczby pacjentów**

Poniżej przedstawiono prognozowaną liczbę pacjentów leczonych NIV+REL w scenariuszu nowym, w wariancie alternatywnym, zakładającym – zgodnie z opinią KW dr Wiesława Bala – kwalifikację dodatkowych 15% pacjentów po uwzględnieniu proponowanych zmian w programie lekowym.

Tabela 13. Prognoza liczby pacjentoterapii niwolumabem z relatlimabem w programie lekowym B.59 – scenariusz nowy, wzrost o 15%

Liczba miesiącoterapii NIV+REL w programie lekowym B.59 – scenariusz nowy													
miesiąc		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Wariant	podstawowy	**120**	**121**	**122**	**123**	**124**	**125**	**126**	**127**	**128**	**129**	**130**	**131**
	minimalny	108	107	106	104	101	98	95	91	86	81	77	71
	maksymalny	132	135	138	142	146	152	157	163	169	176	183	190

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń analizy wpływu na budżet płatnika przeprowadzonych dla ww. wariantu w rocznym horyzoncie czasowym.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ – wzrost populacji o 15%, podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Scenariusz istniejący	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszt podania NIV+REL	273 032,62
Koszty diagnostyki w programie lekowym	590 573,56
Koszty sumaryczne	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Scenariusz nowy	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszty podania NIV+REL	313 987,51
Koszty diagnostyki w programie lekowym	727 604,20
Koszty sumaryczne	[redacted]
Koszty inkrementalne	
Koszty NIV+REL	[redacted]
Koszty podania NIV+REL	40 954,89
Koszty diagnostyki w programie lekowym	137 030,64
Koszty sumaryczne	[redacted]

Wprowadzenie proponowanej zmiany w PL B.59 w wariancie uwzględniającym 15% wzrost liczby pacjentów otrzymujących terapię NIV+REL będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi ok. [redacted] w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszty inkrementalne wykazane w ww. wersji oszacowań dla wariantu podstawowego oraz wariantów skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ, wzrost populacji o 15% – wariant podstawowy oraz skrajne [PLN]

Wariant obliczeń	Perspektywa NFZ
	Roczny horyzont czasowy
Koszty inkrementalne	
minimalny	[redacted]
podstawowy	[redacted]
maksymalny	[redacted]

Zgodnie z obliczeniami Agencji minimalne inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wersji alternatywnej wyniosą [redacted], a maksymalne – [redacted].

8. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
EADO 2024	Garbe C, Amaral T,Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. Eur J. Cancer 2025;215:115153. https://eado.org/files/2025/01/2024-EADO-CMGuideline-Treatment-EJC.pdf (dostęp: 09.10.2026)
ESMO 2024	European Society for Medical Oncology. Amaral T, Ottaviano M, Arance A et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Volume 36, Issue 1, 2025, Pages 10-30. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2904912-3 (dostęp 09.10.2026)
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Version 3.2026 – September 2, 2026. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (dostęp 09.10.2026)
PTOK/PTO 2025	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych – zalecenia ekspertów 2025. Onkol Prakt Klin Edu 2025; 11(6): 385-419. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/104423 (dostęp 09.10.2026)
Sekcja Immunoonkologii PTO 2025	Niwolumab z relatlimabem w leczeniu chorych na czerniaki — stanowisko Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(4):284-288. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/108198 (dostęp 28.09.2026)
Badania pierwotne i wtórne	
RELATIVITY-047	Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, et al. Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047. J Clin Oncol. 2025 May;43(13):1546-1552. Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al.Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. NEJM Evid. 2023 Apr;2(4):EVIDoa2200239. doi: 10.1056/EVIDoa2200239. Epub 2023 Mar 22. Erratum in: NEJM Evid. 2023 May;2(5):EVIDx2300104. Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Stephen Hodi F, Rutkowski P, et al. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. Eur J Cancer. 2023 Jul;187:164-173. Regan MM, Ascierto PA MD, Lipson EJ, et al. Analysis of treatment-free survival of patients with advanced melanoma receiving nivolumab as monotherapy or in combination with relatlimab in RELATIVITY-047. J Immunother Cancer. 2025 Sep 12;13(9):e012747. Lipson EJ, Stephen Hodi F, Tawbi H, et al. Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update. Eur J Cancer. 2025 Jul 25;225:115547
Rekomendacje refundacyjne	
CDA-AMC 2024	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC). Nivolumab and relatlimab (Opdualag): CDA-AMC reimbursement recommendation. Can J Health Technol. 2024;4(2). https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-relatlimab (dostęp 02.10.2026)
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS). OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg, solution for dilution for infusion. Transparency Committee Opinion. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2024 Jan 10. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3490820/en/opdualag-nivolumab/relatlimab-melanoma (dostęp 02.10.2026)
IQWiG 2026	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab/Relatlimab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A26-65. Köln: IQWiG; 2026. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9914/2026-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Relatlimab_D-1347.pdf (dostęp 02.10.2026)
Medicinrådet 2025	Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab + relatlimab til behandling af fremskredent melanom hos PD-L1-negative patienter. Version 2.0. København: Medicinrådet; 21 May 2025. https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/nivolumab-plus-relatlimab-opdualag-modermaerkekraeft (dostęp 02.10.2026)
NCPE 2026	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). NCPE Assessment Summary: Nivolumab-relatlimab (Opdualag) for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents 12 years of age and older with tumour cell PD-L1 expression <1%. HTA ID: 24009. Dublin: NCPE; 20 Jul 2026.https://www.ncpe.ie/nivolumabrelatlimab-opdualag-hta-id-24009/ (dostęp 02.10.2026)

NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab-relatlimab for untreated unresectable or metastatic melanoma. Technology appraisal guidance TA950. London: NICE; 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ta950/chapter/1-Recommendations (dostęp 02.10.2026)
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, relatlimab concentrate for solution for infusion (Opdualag). SMC2645. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2024. Published 08 Jul 2024. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-relatlimab-opdualag-full-smc2645/ (dostęp 02.10.2026)
ZIN 2024	Zorginstituut Nederland (ZIN). Advies - niet vergoeden nivolumab-relatlimab (Opdualag) voor de behandeling van huidkanker. Diemen: Zorginstituut Nederland; 23 May 2024. https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/05/23/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-nivolumab-relatlimab-opdualag (dostęp 02.10.2026)
Pozostałe publikacje	
AWA Opdualag	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdualag (niwolumab + relatlimab)w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)". OT.423.1.31.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/066/AWA/66_AWA_OT.432.1.31.2023_Opdualag_15.09.23_BIP_REOPTR.pdf (dostęp 12.10.2026)
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapa potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026. https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/ (dostęp 15.10.2026)
ChPL Opdualag	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdualag (21.07.2026)
FDA Opdualag 2026	Bristol Myers Squibb. OPDUALAG (nivolumab and relatlimab-rmbw) U.S. Prescribing Information. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; revised Jun 2026. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdualag.pdf (dostęp 02.10.2026)
KRN 2025	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2023 roku. ISSN 0867–8251. https://onkologia.org.pl/pliki/pl/publikacje/296411/0.nowotwory-krn-2025-book-20260123.pdf (dostęp 12.10.2026)
Stanowisko EMA 2026	EMA/89906/2026. 24-04-2026. Outcome of assessment on use of Opdualag in the treatment of advanced melanoma https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/questions-answers-outcome-assessment-use-opdualag-treatment-advanced-melanoma_en.pdf (dostęp 14.10.2026)

9. Załączniki

9.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" z zaznaczeniem proponowanych zmian

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W programie finansuje się leczenie systemowe substancjami: *1) niwolumab;* *2) pembrolizumab;* *3) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem;* *4) wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem;* *5) enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem;* *6) dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem;* *7) niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem.* W leczeniu uzupełniającym finansuje się substancje: *1) niwolumab;* *2) pembrolizumab;* *3) dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.* W leczeniu przedoperacyjnym finansuje się substancje: *1) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.* **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) wiek 18 lat i powyżej (dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem wiek 12 lat i powyżej; dla	**1. Dawkowanie** Szczegóły sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. **1.1. Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem** Terapie te nie mogą być stosowane łącznie z: 1) innym przeciwciałem monoklonalnym (nie dotyczy skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem i skojarzenia niwolumabu z relatlimabem); 2) inhibitorem kinazy BRAF; 3) inhibitorem kinazy MEK. **1.1.1.** Zalecane dawki dla terapii niwolumabem: Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg: 1) 240 mg co 2 tygodnie lub 2) 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: 1) 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 2) 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.	**1. Badania przy kwalifikacji do programu** 1) badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600 – nie dotyczy terapii czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 3) ocena ekspresji PDL1 na komórkach nowotworu – dla terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 4) wykluczenie przerzutów w biopsji węzłów wartowniczych – dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 5) morfologia krwi z rozmazem; 6) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 9) oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi; 10) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem; 11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi;

niwolumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej);

2) histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych:
   a) w stadium zaawansowania IIB lub IIC (dotyczy terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem),
   b) w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem lub wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem,
   c) po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III (dla terapii uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem) lub z przerzutami odległymi (tylko dla terapii uzupełniającej niwolumabem);
   d) w stadium zaawansowania IIIB, IIIC, IIID (klinicznego, operacyjnego) – dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem;
3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego;
5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
7) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

1.1.2. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem:

Niwolumab w dawce 1 mg/kg m.c. oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c., co 3 tygodnie dla czterech pierwszych dawek.

W przypadku terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem przed resekcją podaje się maksymalnie 2 dawki terapii skojarzonej: niwolumab w dawce 240 mg i ipilimumab w dawce 80 mg.

1.1.3. Zalecane dawki dla terapii pembrolizumabem:
1) 200 mg co 3 tygodnie lub
2) 400 mg co 6 tygodni.

1.1.4. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem:

Niwolumab w dawce 480 mg i relatlimab w dawce 160 mg co 4 tygodnie.

Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem (w tym u tych chorych, którzy otrzymywali skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem) lub pembrolizumabem po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) pod następującymi warunkami:

1) potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach;
2) konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku;
3) obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii.

W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.

1.2. Dawkowanie wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem lub dabrafenibu z trametynibem

W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z powyższych leków w terapii skojarzonej z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.

13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;
14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu);
15) oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem;
16) ogólne badanie moczu dla leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem;
17) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną całej skóry;
18) pomiar masy ciała;
19) ocena sprawności w skali ECOG;
20) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
21) elektrokardiogram (EKG);
22) badania obrazowe w celu oceny zmian nowotworowych;
23) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu udokumentowania zmian przerzutowych;
24) inne badania laboratoryjne i obrazowe (w tym scyntygrafia) w razie wskazań klinicznych.

Dodatkowo dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem:

1) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);
2) badanie okulistyczne ostrości i pola widzenia oraz dna oka.

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu maksymalnie 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego).

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

1.2.1. *niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem* 1) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu oraz z wyjątkiem stosowania wcześniejszej terapii przedoperacyjnej niwolumabem z ipilimumabem) oraz a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub b) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem lub niwolumabu z relatlimabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. Wcześniejsze leczenie uzupełniające terapią anty-PD-l czerniaka w stopniu IIB lub IIC (dotyczy pembrolizumabu i niwolumabu), czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych (dotyczy niwolumabu lub pembrolizumabu) lub z przerzutami odległymi (dotyczy tylko niwolumabu), po całkowitej resekcji; nie wyklucza z możliwości zastosowania immunoterapii w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. ~~**2) potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem).**~~ **1.2.2.** *skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem* 1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 2) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms; 3) wykluczone jednoczesne stosowanie chemioterapii. **1.2.3.** *uzupełniającej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem*	Pacjenci włączeni do programu przez 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem aż do zakończenia leczenia. **1.2.1.** Zalecane dawki dla terapii dabrafenibem z trametynibem: Dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy na dobę oraz trametynib w dawce 2 mg raz na dobę. **1.2.2.** Zalecane dawki dla monoterapii dabrafenibem: 150 mg dwa razy na dobę. **1.2.3.** Zalecane dawki dla terapii wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem: Wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz kobimetynib w dawce 60 mg raz na dobę. Terapię kobimetynibem prowadzi się w cyklach 28-dniowych: po 21 dniach podawania leku następuje 7-dniowa przerwa. **1.3. Dawkowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:** **1.3.1.** Zalecane dawki dla terapii enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem: Enkorafenib w dawce 450 mg raz na dobę oraz binimetynib w dawce 45 mg dwa razy na dobę.	1) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną przedmiotową całej skóry; 2) pomiar masy ciała; 3) ocena sprawności w skali ECOG; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 6) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 9) oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi; 10) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibemoraz enkorafenibem z binimetynibem; 11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi; 13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 15) oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 16) ogólne badanie moczu - dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 17) pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek; 18) elektrokardiogram (EKG); 19) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem; 20) badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem.

1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 2) całkowita resekcja czerniaka skóry (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji przerzutów maksymalnie 16 tygodni lub 12 tygodni, jeżeli terapia uzupełniająca podawana jest po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem z ipilimumabem). **1.2.4.** *uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem* 1) całkowita resekcja czerniaka (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni lub 12 tygodni, jeżeli terapia uzupełniająca (wyłącznie niwolumabem) podawana jest po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem z ipilimumabem); 2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem) w stadiach zaawansowania III – IV (nie dotyczy terapii uzupełniającej niwolumabem stosowanej po terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, która dotyczy jedynie chorych w klinicznym stopniu III); 3) brak wystarczającej odpowiedzi patomorfologicznej po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem – tylko dla terapii adjuwantowej niwolumabem (jako niewystarczającą odpowiedź patomorfologiczną definiuje się więcej niż 10% żywego utkania nowotworowego w materiale pooperacyjnym); 4) wykluczenie przerzutów do węzłów wartowniczych – dla terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w stadiach zaawansowania IIB – IIC; 5) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się: a) uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; b) leczenia przedoperacyjnego niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wyłącznie dla terapii uzupełniającej niwolumabem) - leczenie można rozpocząć w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie		Badania laboratoryjne wykonuje się: 1) dla niwolumabu lub pembrolizumabu lub terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem lub niwolumabu z relatlimabem: co 6 – 12 tygodni; 2) dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badania wykonuje się w terminie między drugą dawką a resekcją; 3) dla pozostałych terapii nie rzadziej niż co 8 – 10 tygodni. Zaleca się, aby wszystkie próbki były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki leku (z wyjątkiem leczenia przedoperacyjnego niwolumabem z ipilimumabem). Elektrokardiogram wykonuje się po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania. W przypadku wskazań klinicznych badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej. **2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia** W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania wykonuje się: 1) dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem: co 14 – 18 tygodni; 2) dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem: po 12 tygodniach, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 3) dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem po resekcji w stadium IIB lub IIC: po 26 tygodniach, a następnie co 6 – 7 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;

istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia. **1.2.5.** *neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem* 1) kwalifikacja do całkowitej resekcji czerniaka wraz z terapeutyczną limfadenektomią i/lub wycięciem przerzutów in transit – termin od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do resekcji maksymalnie 8 tygodni; 2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych lub resekcyjne przerzuty in transit; 3) brak przerzutów odległych. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego, przy czym dla leczenia uzupełniającego łączny czas terapii od rozpoczęcia nie jest dłuższy niż wskazano w punkcie 2. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: 1) uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem trwa ona maksymalnie 12 miesięcy; 2) w przypadku gdy terapia uzupełniająca niwolumabem lub dabrafenibem z trametynibem stosowana jest po terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem trwa maksymalnie odpowiednio 44 tygodnie i 46 tygodni. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 2) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;		4) dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 5) dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badania wykonuje się w terminie między drugą dawką a resekcją. Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy otrzymali terapię przedoperacyjną niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy wykonać ocenę patomorfologiczną odpowiedzi na to leczenie w ciągu 4 tygodni od daty leczenia chirurgicznego. W przypadku chorych leczonych w programie przynajmniej 24 miesiące i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby, badania wykonuje się co 6 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności stosowanych w ramach niniejszego programu terapii określa się indywidualnie dla każdego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: - całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie; - stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD); - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). **2.3. Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem zostało czasowo zawieszone** 1) ocena miejscowa węzłów chłonnych regionalnych; 2) dermatoskopia nowych zmian skórnych; 3) zachęcanie pacjenta do samokontroli okolicy operowanej i regionu spływu chłonnego; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; 5) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej we krwi; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;

3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnym opiekunów.		7) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 8) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym sodu, potasu, wapnia, magnezu) we krwi; 10) oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi; 11) badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych; 12) scyntygrafia kości w razie wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy). Kontrolę pacjenta przeprowadza się: 1) w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2) w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; 3) w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10. **3. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).