



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące zastosowania pembrolizumabu
we wskazaniach pozarejestacyjnych,
opisanych w projekcie programu lekowego:
„Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon
śluzowych (ICD-10: C43)”**

Opracowanie nr: OT.422.1.10.2024

Data ukończenia: 11.04.2024

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (overall)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PD-1	receptor programowanej śmierci komórkowej
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci
TLND	Terapeutyczna limfadenektomia węzłów chłonnych
SLNB	biopsja węzła wartowniczego
ICI	inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (Event-free survival)
IFN	Interferony
NEOAJ	grupa neoadjuwantowo-adjuwantowa
ADJ	grupa adjuwantowa
ITT	
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RWD	Real world data

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Opinie ekspertów klinicznych	11
4. Wskazanie dowodów naukowych	13
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
4.2. Opis badań włączonych do analizy	13
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
4.4. Podsumowanie	17
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
6. Źródła	19
7. Załączniki	20
7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	20
7.2. Strategia wyszukiwania publikacji	20

1. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4504.179.2024.EB z dnia 27 lutego 2024 r., na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania pembrolizumabu (Keytruda) we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w projekcie programu lekowego.

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, MZ zleca Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie ww. substancji czynnej we wskazaniach pozarejestacyjnych, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

Oceniana zmiana polega na wprowadzeniu do programu możliwości zastosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC, IIID. Zmiany nie będą prowadziły do poszerzenia populacji, w której oceniana substancja czynna będzie stosowana.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13 marca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych klinicznych odnoszących się do zmian przedstawionych w zaproponowanym programie lekowym.

Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/guidance>);
- <https://www.tripdatabase.com>;
- Alberta Health Services (AHS; <https://www.albertahealthservices.ca/>);
- European Society For Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO; <https://asco.org/>);
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC; <https://www.sitcancer.org/>);
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: guidelines, melanoma.

Zalecenia do zastosowania neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu, znajdują się w wytycznych: NCCN 2024, ASCO 2023 i SITC 2023. W wytycznej ESMO 2023 jedynie wymienia się możliwe zastosowania terapii neoadjuwantowej w ramach prowadzonych badań klinicznych, w wytycznej Garbe 2022 wspomina się o prowadzonych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność stosowania terapii neoadjuwantowej. W wytycznej NCCN 2024 dodatkowo wskazuje się na możliwość zastosowania: niwolumab + ipilimumab, niwolumab w monoterapii, niwolumab + relatlimab oraz dabrafenib/trametinib - w przypadku obecności mutacji BRAF V600.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Rekomendacje odnoszą się do populacji wnioskowanej, tj. resekcyjny rak w stadium IIIB-D, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>Wytyczna dotyczy leczenia chorych na czerniaka skóry w różnych stadiach choroby Należy zwrócić uwagę, że w wytycznej opisano zalecenia dla stopni I–III (operacyjnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak in situ - margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm - margines 1 cm, czerniak grubości >2 mm - margines 2 cm) (I, 1). • Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa ≥0,8 mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b–T4b) (I, 1). • Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. • Limfadenektomia po dodatnim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana (I, 2A). • Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 2A). • Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametinibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab) (I, 1). • Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II, 1). <p>W wytycznej dodatkowo wskazano, że: „Trwają badania nad zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) w grupie chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami lokoregionalnymi”.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>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;</i></p> <p><i>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;</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>1 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</i></p> <p><i>2A – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</i></p> <p><i>2B – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego.</i></p>
NCCN 2024 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia chorych na czerniaka skóry w różnych stadiach choroby</u></p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, pod warunkiem, że nie wskazano inaczej.</p> <p><u>W przypadku stwierdzenia resekcyjnego czerniaka w stadium III, z zajęciem co najmniej jednym węzłem chłonny</u> <u>zalecane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Terapia neoadjuwantowa – opcje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Preferowane:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pembrolizumab</u> • Niwolumab/ipilimumab ○ Inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab • Niwolumab i relatlimab ○ Użyteczne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib/trametinib w przypadku obecności mutacji BRAF V600. <p>A następnie wykonanie resekcji raka (kategoria 1) + terapeutyczna limfadenektomia węzłów chłonnych (ang. therapeutic lymph node dissection, TLND)</p> <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozległa resekcja guza pierwotnego (kategoria 1) + TLND <p>A następnie terapia adjuwantowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa – opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab (kategoria 1) • <u>Pembrolizumab</u> (kategoria 1) • Dabrafenib/trametinib w przypadku obecności mutacji BRAF V600 (kategoria 1) <p>I/LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lokoregionalna – opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się rozważenie radioterapii grupy węzłów chłonnych u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem ponownego zajęcia węzłów chłonnych, w oparciu o lokalizację, rozmiar i liczbę węzłów oraz całkowite i/lub histologiczne rozszerzenie pozatorebkowe (ang. extracapsular extension) (kategoria 2B) <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja. <p><u>Informacje dot. wprowadzenia terapii neoadjuwantowej do leczenia czerniaka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia neoadjuwantowa (pojedyncza dawka anty-PD-1) poprawia przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w porównaniu z wcześniejszą operacją, po której następuje immunoterapia adjuwantowa, bez niekorzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych; • Nie udowodniono korzyści w zakresie OS w porównaniu z wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym, po którym następuje immunoterapia adjuwantowa (lub terapia celowana BRAF/MEK); • Istnieje możliwość progresji choroby lub wystąpienia znaczącej toksyczności uniemożliwiającej przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Ścisłe monitorowanie grup węzłów chłonnych jest uzasadnione podczas terapii neoadjuwantowej, z rozważeniem przyspieszenia operacji, jeśli jest to konieczne w przypadku postępującej choroby; • Pacjenci kwalifikujący się do terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinicznie widoczny resekcyjny czerniak w stadium III z zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami in-transit; ○ Rozległe przerzuty do węzłów chłonnych, jeśli resekcja wstępna jest zbyt obciążająca;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W celu określenia statusu odpowiedzi patologicznej wymagane jest pełne usunięcie węzłów chłonnych, co zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku limfatycznego z nieznanymi długoterminowymi implikacjami prognostycznymi; Niejednorodność guza/nieodpowiednie pobieranie próbek może wpływać na interpretację odpowiedzi; W badaniu SWOG S1801 przydzielono pacjentów do ukończenia łącznie jednego roku leczenia pembrolizumabem, niezależnie od statusu odpowiedzi patologicznej. Wstrzymanie leczenia uzupełniającego nie było testowane w tym badaniu i nie jest rutynowo zalecane. W przypadku pacjentów otrzymujących terapię neoadjuwantową, obrazowanie przekrojowe jest zalecane po 6 do 12 tygodniach w celu wykluczenia choroby resztkowej lub przerzutowej i oceny pod kątem planowania chirurgicznego. <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</p>
<p style="text-align: center;">ASCO 2023 (USA)</p>	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia chorych na czerniaka skóry w różnych stadiach choroby</u> <u>Leczenie pacjentów z rakiem resekcyjnym w stadium IIIB-IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Zalecane jest stosowanie pembrolizumabu w ramach terapii neoadjuwantowej</u>, a następnie przeprowadzenie operacji i kontynuacja leczenia pembrolizumabem w ramach terapii adjuwantowej (silna rekomendacja); Zalecane jest zastosowanie terapii neoadjuwantowej w ramach przeprowadzanych badań klinicznych (silna rekomendacja). <p><u>Poniżej opisano zalecenia dla stopni IIIA–D (operacyjnych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z rakiem resekcyjnym w stadium IIIA-D, bez mutacji BRAF, należy zaproponować następujące opcje terapii adjuwantowej (w dowolnej kolejności) (jakość dowodów wysoka, silna rekomendacja): <ul style="list-style-type: none"> niwolumab x 52 tygodnie LUB pembrolizumab x 52 tygodnie W przypadku pacjentów z rakiem resekcyjnym w stadium IIIA-D, z obecną mutacją BRAF (V600E/K*), należy zaproponować następujące opcje terapii adjuwantowej (w dowolnej kolejności) (jakość dowodów wysoka, silna rekomendacja): <ul style="list-style-type: none"> niwolumab x 52 tygodnie LUB pembrolizumab x 52 tygodnie LUB dabrafenib + trametynib x 52 tygodnie <p><u>Poziom dowodów:</u> Wysoka - wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek wnioskowania efektywności technologii, z bardzo niewielką szansą na zmianę; Umiarkowana – umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek wnioskowania efektywności technologii, z niewielką szansą na zmianę; Niska – niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek wnioskowania efektywności technologii, a dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek; Niewystarczająca - dowody są niewystarczające, aby określić rzeczywistą wielkość i kierunek wnioskowania efektywności technologii, a dalsze badania mogą dostarczyć dokładniejszych informacji w tym zakresie. Poleganie na zgodnej opinii ekspertów może być uzasadnione, w celu zapewnienia wytycznych na dany temat do czasu uzyskania bardziej wiarygodnych dowodów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna - istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki; Umiarkowana - istnieje umiarkowana pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki; Słaba – istnieje pewne przekonanie, że zalecenie oferuje najlepsze aktualne wytyczne dotyczące postępowania.</p>
<p style="text-align: center;">NICE 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia chorych na czerniaka skóry w różnych stadiach choroby</u> <u>Leczenie czerniaka w III stopniu zaawansowania</u> <u>Całkowite usunięcie węzłów chłonnych w przypadku czerniaka w stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy rutynowo oferować całkowitego wycięcia węzłów chłonnych osobom z czerniakiem w stadium III i mikroprzerzutową chorobą węzłową wykrytą za pomocą SLNB (biopsja węzła wartowniczego, ang. sentinel lymph node biopsy), z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> Gdy istnieją czynniki, które mogą utrudniać leczenie ponownie zajętych węzłów chłonnych; Po odbyciu wywiadu z pacjentem i specjalistycznym zespołem multidyscyplinarnym. <p><u>TLND w stadium III:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecane jest oferowanie TLND osobom z wyczuwalnym palpacyjnie czerniakiem w stadium IIIB-D, lub cytologicznie, bądź histologicznie potwierdzonym za pomocą obrazowania zajęciem węzłów chłonnych. <p><u>Leczenie adjuwantowe resekcyjnego czerniaka w stadium III:</u></p> <p><u>Systemowa terapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib z trametynibem w leczeniu uzupełniającym resekcyjnego czerniaka z mutacją BRAF V600; Pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym całkowicie resekcyjnego czerniaka w stadium III; Niwolumab w leczeniu uzupełniającym całkowicie resekcyjnego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami. <p><u>Adjuwantowa radioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej osobom z czerniakiem w stadium IIIA. Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej osobom z resekcyjnym czerniakiem w stadium III-D, z wyjątkiem jeśli oszacowano, że zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego przewyższa ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych. <p><u>Leczenie przerzutów in-transit w stadiach III i IV czerniaka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaproponować operację jako leczenie pierwszego wyboru. [Komentarz analityka Agencji: w przypadku braku możliwości wykonania operacji, w wytycznej przedstawiono inne opcje postępowania. Nie jest to jednak populacja docelowa]. <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>
<p>ESMO 2020 konsensus ekspertów w trakcie konferencji (Europa)</p>	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia chorych na czerniaka skóry z lokoregionalnymi przerzutami</u></p> <p><u>Leczenie przerzutów satelitarnych/in-transit w przypadku raka resekcyjnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku przerzutów in-transit, które można uznać za nieliczne, małe i nienawracające szybko zmiany, zaleca się resekcję z wyraźnymi marginesami, ale bez dodatkowych marginesów bezpieczeństwa. Należy unikać rozległych i wielokrotnych powtarzanych resekcji i zabiegów rekonstrukcyjnych. [IVB] <p><u>Leczenie neoadjuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku łatwej do resekcji choroby w stadium III z akceptowalnym ryzykiem powikłań związanych z operacją, terapię neoadjuwantową powinny być rozważane wyłącznie w ramach przeprowadzanych badań klinicznych. [IIIB] Zastosowanie terapii neoadjuwantowej poza badaniami klinicznymi powinno być rozważane w przypadku choroby resekcyjnej przy rozległych przerzutach do węzłów chłonnych i/lub przerzutach in-transit, wyłącznie gdy operacja miałaby wiązać się z: <ul style="list-style-type: none"> Wysokim ryzykiem powikłań pooperacyjnych lub z Dużym prawdopodobieństwem, że stwierdzony zostanie pozytywny margines chirurgiczny (ang. positive resection margin), lub Wymagana będzie radioterapia pooperacyjna. [IIIB] Kontynuację leczenia po operacji należy rozważyć na podstawie oceny odpowiedzi patologicznej materiału pobranego podczas zabiegu chirurgicznego. [IIIC] Standardowe podejście chirurgiczne powinno być stosowane po leczeniu neoadjuwantowym, dopóki badania nie wykażą, że pominięcie lub zmodyfikowanie zabiegu chirurgicznego jest bezpieczne. Można rozważyć dostosowanie skali zabiegu chirurgicznego w przypadku wystąpienia znacznej radiacji lub patologicznej odpowiedzi na chorobę, która wykracza poza obszar węzłów chłonnych. [VB] <p><u>Radykalne wycięcie węzłów chłonnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Radykalne wycięcie węzłów chłonnych jest zalecane w przypadku guza w stadium III, resekcyjnego, z klinicznie wykrytymi przerzutami do węzłów chłonnych, po ocenie patologicznej (cytologia lub histologia zmiany przed operacją) i odpowiednim określeniu stopnia zaawansowania. [IVB] Gdy wskazana jest operacja węzłów chłonnych, zalecane jest ich radykalne wycięcie, a nie "wybiórcze usuwanie". [IIIB] <p><u>Obszerne resekcje poprzez nacięcie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W kontekście resekcyjnej choroby w stadium III, pierwotne czerniaki powinny być usuwane z wyraźnymi marginesami w celu zapewnienia kontroli lokalnej. Zaleca się obszerne resekcje poprzez nacięcie pozwalające na gojenie się przez pierwotne zamknięcie rany, aby uniknąć potrzeby rekonstrukcji tkanki. Należy zastosować 1 centymetrowy margines chirurgiczny, jeśli to możliwe. <p>W wytycznej zostały również opisane rekomendacje dot. operacji i terapii adjuwantowej.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody naukowe pochodzące z co najmniej jednego dużego badania RCT o dobrej jakości metodologicznej, lub metaanalizy badań randomizowanych bez wykazanej heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – dowody naukowe pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem niższej jakości metodologicznej, lub metaanalizy badań randomizowanych/badań, w których wykazano heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – dowody naukowe pochodzące z prospektywnych badań kohortowych;</i></p> <p><i>IV – dowody naukowe pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań kliniczno-kontrolnych;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>V – dowody naukowe pochodzące z badań niekontrolowanych, opisów przypadków lub opinii ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silna rekomendacja, na podstawie wykazanej skuteczności i dodatkowej korzyści klinicznej;</p> <p>B – umiarkowana-pozytywna rekomendacja, na podstawie silnych lub umiarkowanych jakościowo dowodów z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną;</p> <p>C – warunkowa rekomendacja, na podstawie niewystarczających dowodów dotyczących przewagi skuteczności lub korzyści nad ryzykiem stosowania interwencji;</p> <p>D – umiarkowana-negatywna rekomendacja na podstawie średniej jakości dowodów naukowych wykazujących brak skuteczności lub wykazania negatywnych skutków stosowania;</p> <p>E – negatywna rekomendacja na podstawie silnych dowodów wykazujących brak skuteczności lub wykazujących negatywne skutki stosowania.</p>
SITC 2023 (USA)	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia czerniaka za pomocą immunoterapii</u></p> <p><u>Leczenie raka w stadium III i IV resekcyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z wyciętym czerniakiem w stadium IIIB i wyższym bez przeciwwskazań należy rozważyć adjuwantową terapię systemową za pomocą ICI anti-PD-1 (poziom dowodów: 2) lub terapii ukierunkowanej na BRAF (poziom dowodów: 2). Dyskusja na temat potencjalnego ryzyka i korzyści związanych z terapią adjuwantową w porównaniu do obserwacji jest zalecana jako część procesu wspólnego podejmowania decyzji o terapii między pacjentem a klinicystą. W przypadku pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III z mutacją BRAFV600, podczas gdy obie metody leczenia wykazały podobną korzyść RFS, nie ma bezpośrednich danych prospektywnych bezpośrednio porównujących początkową adjuwantową terapię anti-PD-1 ICI z terapią celowaną. Bezpieczeństwo stosowania każdej z tych terapii jest inne, dlatego należy rozważyć potencjalne długoterminowe/trwałe zdarzenia niepożądane związane z każdym z tych podejść w porównaniu z bezwzględny korzyściami. W przypadku pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III/IV, ipilimumab w dawce 10 mg/kg lub terapia wysokimi dawkami IFN nie powinna być już stosowana jako leczenie uzupełniające. Dla pacjentów z resekcyjnym czerniakiem w stadium IIIB lub IV (bez przerzutów do mózgu) nie zostały zarejestrowane żadne terapie neoadjuwantowe w momencie publikacji wytycznych. <u>Stwierdzono poprawę w wynikach EFS podczas stosowania pembrolizumabu w neoadjuwancie, a następnie w adjuwancie w porównaniu do stosowania pembrolizumabu wyłącznie w adjuwancie (poziom dowodu: 2).</u> Terapia neoadjuwantowa może być rozważana po konsultacji z multidyscyplinarnym zespołem u pacjentów w stadium III wysokiego ryzyka i resekcyjnym stadium IV. Preferowana jest kwalifikacja i leczenie w ramach prowadzonych badań klinicznych. Dla pacjentów z resekcyjnym klinicznie lub obserwowalnym radiograficznie rakiem w stadium III terapię standardową stanowi limfadenektomia węzłów chłonnych (poziom dowodów: 2). <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1 – przeglądy systematyczne lub metaanalizy;</p> <p>2 – badania randomizowane lub obserwacyjne, w których wykazano przełomowe efekty kliniczne;</p> <p>3 – nierandomizowane, kontrolowane badania kohortowe lub badania obserwacyjne;</p> <p>4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub z historyczną grupą kontrolną;</p> <p>5 – badania oparte o mechanizm działania leków</p>
Garbe 2022	<p><u>Wytyczna dotyczy leczenia czerniaka w stadium III i IV</u></p> <p>U pacjentów z wykrytymi klinicznie lub za pomocą obrazowania przerzutami do węzłów chłonnych, terapia neoadjuwantowa jest obecnie: nowym, badanym i przynoszącym obiecujące wyniki podejściem, obserwowanym w badaniach II fazy. Badania zmieniające praktykę kliniczną nie zostały jeszcze opublikowane, w związku z czym leczeniem pierwszej linii pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych, jest obecnie TLND.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykrytych klinicznie lub za pomocą obrazowania, makroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, bez przerzutów in-transit i odległych, oferowana jest limfadenektomia (konsensus: 100%). U pacjentów z mikroprzerzutami do wartowniczych węzłów chłonnych, całkowita limfadenektomia nie powinna być wykonywana. Istnieje wskazanie do adjuwantowej terapii systemowej (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A). <p><u>Terapia adjuwantowa w stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia adjuwantowa (anti-PD-1 lub terapia celowana) powinna być oferowana wszystkim pacjentom z rakiem resekcyjnym w stadium IIIA-D (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A); Terapia adjuwantowa anti-PD-1 powinna być oferowana pacjentom z rakiem resekcyjnym w stadium IIIA-D, niezależnie od obecności mutacji (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). Terapia adjuwantowa inhibitorem BRAF/MEK będzie proponowana pacjentom z rakiem resekcyjnym w stadium III-D z mutacją BRAFV600 E/K (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – przegląd systematyczny (homogeniczny) badań RCT;</p> <p>1b – pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności);</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1c – wszystko, albo nic (ang. all or none). Przed wprowadzeniem technologii wszyscy chorzy umierali na daną chorobę, po wprowadzeniu technologii na rynek część chorych przeżywa, lub przed wprowadzeniem technologii część chorych umierała na daną chorobę, po wprowadzeniu technologii na rynek wszyscy chorzy przeżywają;</p> <p>2a – przegląd systematyczny (homogeniczny) badań kohortowych;</p> <p>2b – pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości);</p> <p>2c - badania wynikowe;</p> <p>3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>3b - pojedyncze kontrolowane badania porównawcze;</p> <p>4 - serie przypadków i niskiej jakości badania kohortowe oraz badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>5 - opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny wartości klinicznej, albo oparte na fizjologii, badaniach podstawowych lub ogólnych zasadach</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>A – silna rekomendacja;</p> <p>B – rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości;</p> <p>C – rekomendacja oparta na niespójnych lub o ograniczonej jakości dowodach.</p>

3. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja wystąpiła z prośbą o opinie eksperckie do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź: Pana prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków z Pododdz. Usług Medycznych Hospitalizacji Jednodniowej.

Tabela 2. Epidemiologia wskazana przez eksperta

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>Pacjenci z czerniakiem i zaawansowanymi zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych lub/i zmianami in-transit potwierdzonymi w badaniu histologicznym (Stopień zaawansowania według TNM : IIIB, IIIC, IIID), u których możliwe będzie <u>zastosowanie 3 cykli przedoperacyjnych pembrolizumabu w dawce 200mg co 3 tygodnie, a następnie kontynuacja leczenia (kolejne 13 cykli) w leczeniu pooperacyjnym – populacja docelowa off-label</u></p>	150 chorych	180	<p><i>Dane dotyczą stopnia III zaawansowania (około 75% chorych w stopniu III to chorzy po dodatknej biopsji węzłów wartowniczych, więc niekwalifikujący się do leczenia przedoperacyjnego)</i></p>

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Kierownik Kliniki Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków z Pododdz. Usług Medycznych Hospitalizacji Jednodniowej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	[nie wskazano]
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Leczenie przedoperacyjne w świetle badań klinicznych odgrywa coraz większą rolę w przypadku granicznie resekcyjnych lub miejscowo zaawansowanych przerzutów lokoregionalnych w III stopniu. Wyniki badań II fazy opublikowanych w latach 2018-2022 wskazują, że zastosowanie przedoperacyjnego leczenia skojarzoną immunoterapią anty-PD-1 z anty-CTLA-4 lub monoterapii anty-PD-1 prowadzi u istotnego odsetka chorych do odpowiedzi na leczenie, a całkowite remisje patologiczne są związane z lepszym rokowaniem.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Ośrodki prowadzące program B.59 posiadają zespoły wielospecjalistyczne doświadczone w leczeniu chorych na czerniaki, oceniana technologia nie zmienia długości i kosztów terapii a jedynie poprzez przesunięcie części leczenia systemowego na okres przedoperacyjny poprawia wyniki leczenia, nie widzę możliwości nadużyć. Dlatego Polskie Towarzystwo Onkologiczne wnioskuje o tę terapię pozarejestryjną, nie zmienia to liczby chorych leczonych ani wydatków na program lekowy.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Tak zgodnie z wnioskowaną zmianą dotyczy to przypadku zaawansowanych (klinicznych) zmian przerzutowych do węzłów chłonnych lub/i zmian in-transit potwierdzonych w badaniu histologicznym (Stopień zaawansowania według TNM wersja 8 AJCC: IIIB, IIIC, IIID).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	nie
Inne uwagi	[nie przedstawiono]

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie dowodów naukowych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, przeprowadzono w dn. 11.03.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dorośli pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z przerzutami do węzłów chłonnych lub/i zmianami in-transit (stopień zaawansowania: IIIB-D).

Interwencja: pembrolizumab w neoadjuwancie, 3 cykle w dawce 200mg co 3 tygodnie.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: RCT, serie przypadków, RWD.

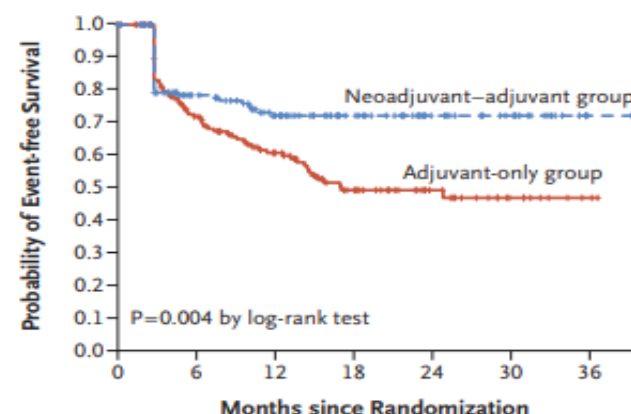
Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, abstrakty konferencyjne.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Odnaleziono jedno badanie randomizowane fazy II – SWOG 1801, spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Odnaleziono dodatkowo 2 badania, w których stosowano pembrolizumab w ramach leczenia neoadjuwantowego w innym dawkowaniu.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Charakterystyka i opis wyników odnalezionych badań klinicznych

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski																											
<p>Patel 2023</p> <p>SWOG1801</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute i Merck Sharp and Dohme</p>	<p>Typ badania:</p> <p>Badanie randomizowane II fazy, otwarte, wieloośrodkowe (90 ośrodków z USA). Wykonano stratyfikację pod względem stadium choroby (IIIB, IIIC, IIID lub IV) i poziomu dehydrogenazy mleczanowej.</p> <p>Cel:</p> <p>Porównanie skuteczności klinicznej stosowania pembrolizumabu w terapii neoadjuwantowej do skuteczności klinicznej stosowania leczenia adjuwantowego pembrolizumabem.</p> <p>Interwencje:</p> <p>NEOAJ: 3 dawki 200 mg neoadjuwantowego pembrolizumabu, zabieg chirurgiczny i 15 dawek 200 mg adjuwantowego pembrolizumabu (grupa neoadjuwantowo-adjuwantowa). Założono, że odstęp między ostatnią dawką neoadjuwantowego pembrolizumabu a operacją nie będzie dłuższy niż 5 tygodni.</p> <p>ADJ: operacja, a następnie adjuwantowy pembrolizumab (200 mg dożylnie co 3 tygodnie przez łącznie 18 dawek) przez ok.1 rok lub do nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych (grupa adjuwantowa).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń w populacji ITT. Zdarzenia zdefiniowano jako:</p>	<p>Populacja:</p> <p>Dorośli pacjenci włączani do badania między lutym 2019 r. a majem 2022 r., z potwierdzonym czerniakiem skóry i błon śluzowych, akralnym, możliwym do oceny w skali RECIST, resekcijnym, w stadium IIIB-IV (M1a, M1b, M1c, niewielka liczba przerzutów w 1-2 miejscach).</p> <ul style="list-style-type: none"> Do badania włączano pacjentów z przerzutami do licznych regionalnych węzłów chłonnych; Pacjenci po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym (innym niż immunoterapia) lub radioterapii, byli włączani do badania; Do badania nie włączano pacjentów z nawrotami w miejscu resekcji; Do głównych kryteriów wykluczenia z badania należały: wcześniejsza immunoterapia w leczeniu czerniaka, aktywna choroba autoimmunologiczna u pacjentów, którzy otrzymali terapię systemową w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, czerniak błony naczyniowej oka oraz przerzuty do mózgu potwierdzone w wywiadzie; Pacjenci z grupy neoadjuwantowo-adjuwantowej, którzy nie zostali poddani resekcji z 	<p>Wyniki:</p> <p>Do grupy neoadjuwantowo-adjuwantowej (NEOAJ) przydzielono 154 pacjentów, a do grupy adjuwantowej (ADJ) 159 pacjentów. Spośród wszystkich pacjentów kwalifikujących się do badania, 2 przydzielonych do otrzymywania zarówno NEOAJ pembrolizumabu oraz 7 przydzielonych do otrzymywania samego ADJ pembrolizumabu nie otrzymało żadnej z przypisanych opcji leczenia, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Wśród chorych było 9 pacjentów z czerniakiem akralnym (4 w grupie NEOAJ i 5 w grupie ADJ) oraz 4 pacjentów z czerniakiem błon śluzowych (jedynie w grupie NEOAJ). Wszyscy pacjenci z czerniakiem błon śluzowych pozostali przy życiu podczas ostatniej obserwacji, a 2 z 9 pacjentów z czerniakiem akralnym zmarło (2 pacjentów w grupie ADJ).</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,7 miesiąca. Odnotowano 105 przypadków wystąpienia zdarzeń (nawrót, progresja choroby lub zgon) (38 w grupie NEOAJ i 67 w grupie stosującej ADJ). Przeżycie wolne od zdarzeń było dłuższe w grupie NEOAJ, niż w grupie ADJ ($p=0,004$). EFS po 2 latach wyniósł 72% (95% CI: 64-80) w grupie NEOAJ, a w grupie ADJ 49% (95%CI: 41-59). W momencie odcięcia danych, stwierdzono 14 zgonów w grupie NEOAJ oraz 22 zgony w grupie ADJ.</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at Risk</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neoadjuvant–adjuvant group</td> <td>154</td> <td>96</td> <td>69</td> <td>46</td> <td>25</td> <td>17</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjuvant-only group</td> <td>159</td> <td>98</td> <td>67</td> <td>40</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	Neoadjuvant–adjuvant group	154	96	69	46	25	17	1		Adjuvant-only group	159	98	67	40	22	10	2	
No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36																						
Neoadjuvant–adjuvant group	154	96	69	46	25	17	1																							
Adjuvant-only group	159	98	67	40	22	10	2																							

Rysunek 1. EFS - NEOAJ vs. ADJ

	<ul style="list-style-type: none"> • Progresję choroby lub zdarzenia niepożądane związane z toksycznością, które wykluczały operację, niemożność całkowitej resekcji; • Progresję choroby; • Powikłania chirurgiczne; • Zdarzenia niepożądane związane z toksycznością, które wykluczały rozpoczęcie terapii adjuwantowej w ciągu 84 dni po operacji; • Nawrót czerniaka po operacji lub • Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. <p>W badaniu oceniano również profil bezpieczeństwa.</p>	<p>powodu uzyskania pełnej odpowiedzi radiologicznej - nie zostali włączeni do analizy. Prowadzono ich obserwacje w celu wykrycia nawrotu choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z protokołem, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, który otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. 	<p>Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów, u 10 nadal kontynuowano leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w czasie niniejszej analizy. Spośród pozostałych pacjentów, 127 ze 144 (88%) w grupie NEOADJ i 151 ze 159 (95%) w grupie ADJ przeszło operację.</p> <p>Do przyczyn niepoddania się operacji w grupie NEOADJ należały: wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu (po randomizacji; 2 pacjentów), toksyczność (1 pacjent), progresja choroby (12 pacjentów) i choroby współistniejące (1 pacjent).</p> <p>Pacjent, u którego wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie odmówił operacji i po 31,5 miesiącach bez objawów choroby, kontynuowano u niego obserwację. U pacjenta, który nie został poddany operacji z powodu wystąpienia objawów toksycznych (w grupie NEOADJ) nie zaobserwowano nawrotu po 65 dniach obserwacji. W grupie leczonej ADJ, 1 pacjent nie został poddany operacji z powodu problemów z planem leczenia (czas), a 7 wycofało zgodę.</p> <p>W grupie NEOADJ, 14 ze 127 pacjentów (11%), którzy przeszli operację, nie otrzymało leczenia adjuwantowego z powodu wystąpienia zdarzeń zdefiniowanych jako EFS. Jeden pacjent odmówił leczenia adjuwantowego. Innymi powodami były: objawy toksyczne po terapii neoadjuwantowej u 3 pacjentów (zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc i polimialgia reumatyczna u 1 pacjenta), progresja choroby potwierdzona w badaniach obrazowych u 9 pacjentów, choroba resztkowa u 1 pacjenta, badania kliniczne zamknięte z powodu Covid-19 - 1 pacjent, obawy dotyczące ekspozycji na Covid-19 - 1 pacjent i choroba inna niż czerniak, zidentyfikowana podczas operacji u 2 pacjentów.</p> <p>W grupie leczonej ADJ, 21 ze 151 pacjentów (14%) nie otrzymało terapii adjuwantowej. Dwóch pacjentów odmówiło leczenia adjuwantowego. Do innych powodów należały: progresja choroby potwierdzona w badaniach obrazowych (16 pacjentów), choroba resztkowa (2 pacjentów) i opóźnienia związane z radioterapią (1 pacjent). Zastosowanie adjuwantowej radioterapii przed adjuwantowym pembrolizumabem było podobne w obu badanych grupach (2 pacjentów w grupie NEOADJ i 1 pacjent w grupie ADJ).</p> <p>W momencie odcięcia danych, u 9 pacjentów w grupie NEOADJ i 41 pacjentów w grupie ADJ, odnotowano nawrót choroby w trakcie lub po zakończeniu adjuwantowej części badania z pembrolizumabem. W grupie NEOADJ, 50 pacjentów ukończyło wszystkie cykle terapii adjuwantowej i u żadnego z nich nie odnotowano późniejszego nawrotu choroby. W grupie ADJ, 38 pacjentów ukończyło wszystkie cykle leczenia adjuwantowego i u 4 z nich (11%) wystąpił późniejszy nawrót choroby.</p> <p>Na podstawie obrazowania w grupie NEOADJ stwierdzono, że po zakończeniu neoadjuwantowego etapu terapii, wśród ocenianych pacjentów 9 ze 142 (6%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 58 (41%) częściową odpowiedź na leczenie. Wykazano również, że 28 ze 132 pacjentów (21%) miało pełną odpowiedź patologiczną (brak komórek nowotworowych w miejscu po usunięciu guza).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Spośród 152 pacjentów w grupie NEOADJ, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 11 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem pembrolizumabu). Wśród 127 pacjentów, którzy przeszli operację po leczeniu neoadjuwantowym, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 9 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane z zabiegiem chirurgicznym).</p> <p>Wśród 141 pacjentów z grupy ADJ, którzy przeszli operację, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 5 (4%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. (uznane przez badaczy za związane z operacją). Nie odnotowano</p>
--	--	--	---

			<p>zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub wyższego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia adjuwantowego była podobna w obu grupach (12% w grupie NEOADJ i 14% w grupie ADJ). W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano nowych objawów toksycznego działania pembrolizumabu, jak również nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Wyniki badania SWOG1801 wskazują, że czas podania inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI) w stosunku do zabiegu chirurgicznego może mieć duży wpływ na pacjenta, mimo że w obu grupach badawczych zastosowano tą samą substancję leczniczą. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń po 2 latach był o 23 punkty procentowe wyższy wśród chorych na czerniaka w stopniu III-IV, którzy otrzymali neoadjuwantowy pembrolizumab, a następnie adjuwantowy pembrolizumab, niż wśród chorych, którzy otrzymali sam adjuwantowy pembrolizumab. W grupie NEOADJ progresja choroby lub objawy toksyczne, skutkujące niemożnością poddania się operacji, wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów. Korzyści ze stosowania leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem obserwowano we wszystkich podgrupach. Nie zostały jednak wyciągnięte wnioski dot. niektórych odrębnych podgrup. W badaniu wzięło udział 9 chorych na akralnego czerniaka i 4 chorych na czerniaka błony śluzowej, w związku z czym nie było możliwe stwierdzenie czy korzyści ze stosowania pembrolizumabu w neoadjuwancie byłyby różne dla tych podtypów czerniaka.</p>
--	--	--	--

4.4. **Podsumowanie**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dot. Stosowania pembrolizumabu w terapii neoadjuwantowej odnaleziono 1 badanie, w którym wykazano dodatkową korzyść płynącą ze stosowania pembrolizumabu w neoadjuwancie względem terapii adjuwantowej, w postaci dłuższego przeżycia wolnego od zdarzeń oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z treścią zlecenia, wprowadzenie do refundacji możliwości zastosowania pembrolizumabu w ramach terapii neoadjuwantowej nie powinno spowodować wzrostu obciążenia na budżet płatnika publicznego, ponieważ suma podań pembrolizumabu nie zmienia się - czas terapii pembrolizumabem nie może być dłuższy niż 52 tygodnie. Zarówno w ramach wnioskowanej terapii neoadjuwantowej, jak i w ramach już refundowanej terapii adjuwantowej, refundowane jest podanie takiej samej ilości leku – 18 dawek po 200 mg pembrolizumabu.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Patel 2023 1Patel SP, Othus M, Chen Y. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2;388(9):813-823. doi: 10.1056/NEJMoa2211437. PMID: 36856617; PMCID: PMC10410527

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2023 Sondak V. K., Atkins M. B., et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update Q and A, *JCO Oncol Pract* 20:173-177, DOI <https://doi.org/10.1200/OP.23.00675>

ESMO 2020 O. Michielin, A. van Akkooi, P. Lorigan, ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.005>

Garbe 2022 Garbe C., Amaral T, Peris K, European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022, *European Journal of Cancer* 170 (2022) 256e284

NCCN 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 1.2024 — February 12, 2024

NICE 2022 Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma, 26 October 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837>

PTOK 2022 Rutkowski P., Wysocki P. J., et al., Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów, 2022

SITC 2023 Pavlick AC, Ariyan CE, Buchbinder EI, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of melanoma, version 3.0. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2023;11:e006947. doi:10.1136/jitc-2023-006947

7. Załączniki

7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (wg Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1143.0, Pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	13039,48	14 927,60	14 927,60	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

7.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.59 (data wyszukiwania: 14.03.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Neoadjuvant Therapy"[Mesh]	29,863
2	neoadjuvant	59,113
3	"before surgery"	47,409
4	preoperative	443,684
5	pre-operative	35,832
6	pre operative	230,666
7	neo-adjuvant	3,617
8	neo adjuvant	4,126
9	(((((neo adjuvant) OR (neo-adjuvant)) OR (pre operative)) OR (pre-operative)) OR (preoperative)) OR ("before surgery") OR (neoadjuvant) OR ("Neoadjuvant Therapy"[Mesh])	679,57
10	"Melanoma"[Mesh]	111,233
11	melanom*[Title/Abstract]	144,141
12	(melanom*[Title/Abstract]) OR ("Melanoma"[Mesh])	161,549
13	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	4,15
14	pembrolizumab[Title/Abstract]	9,093
15	SCH-900475[Title/Abstract]	2
16	lambrolizumab[Title/Abstract]	23
17	MK-3475[Title/Abstract]	59
18	Keytruda[Title/Abstract]	139
19	xtrudane[Title/Abstract] - Schema: all	0
20	xtrudane[Title/Abstract]	0
21	bcd 201[Title/Abstract]	20
22	bcd201[Title/Abstract] - Schema: all	0
23	bcd201[Title/Abstract]	0
24	mk 3475[Title/Abstract]	59
25	mk3475[Title/Abstract]	51
26	pbp 2102[Title/Abstract] - Schema: all	0
27	pbp 2102[Title/Abstract]	0
28	pbp2102[Title/Abstract] - Schema: all	0
29	pbp2102[Title/Abstract]	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
30	sch 900475[Title/Abstract]	2
31	sch900475[Title/Abstract] - Schema: all	0
32	sch900475[Title/Abstract]	0
33	(((((sch 900475[Title/Abstract]) OR (mk3475[Title/Abstract])) OR (mk 3475[Title/Abstract])) OR (bcd 201[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (lambrolizumab[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract])) OR (SCH-900475[Title/Abstract])) OR (pembrolizumab[Title/Abstract])) OR ("pembrolizumab" [Supplementary Concept])	9,883
34	(((((neo adjuvant) OR (neo-adjuvant)) OR (pre operative)) OR (pre-operative)) OR (preoperative)) OR ("before surgery") OR (neoadjuvant) OR ("Neoadjuvant Therapy"[Mesh])) AND ((melanom*[Title/Abstract]) OR ("Melanoma"[Mesh])) AND ((((((sch 900475[Title/Abstract]) OR (mk3475[Title/Abstract])) OR (mk 3475[Title/Abstract])) OR (bcd 201[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (lambrolizumab[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract])) OR (SCH-900475[Title/Abstract])) OR (pembrolizumab[Title/Abstract])) OR ("pembrolizumab" [Supplementary Concept]))	80

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.59 (data wyszukiwania: 14.03.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp pembrolizumab/	40234
2	pembrolizumab.ab,kf,kw,ti.	20627
3	SCH-900475.ab,kf,kw,ti.	1
4	lambrolizumab.ab,kf,kw,ti.	37
5	MK-3475.ab,kf,kw,ti.	274
6	Keytruda.ab,kf,kw,ti.	339
7	xtrudane.ab,kf,kw,ti.	0
8	bcd 201.ab,kf,kw,ti.	1
9	bcd201.ab,kf,kw,ti.	0
10	mk 3475.ab,kf,kw,ti.	274
11	mk3475.ab,kf,kw,ti.	26
12	pbp 2102.ab,kf,kw,ti.	0
13	pbp2102.ab,kf,kw,ti.	0
14	sch 900475.ab,kf,kw,ti.	1
15	sch900475.ab,kf,kw,ti.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	41988
17	exp melanoma/	188924
18	melanom*.ab,kf,kw,ti.	188484
19	17 or 18	233891
20	16 and 19	10584
21	exp neoadjuvant therapy/	55838
22	before surgery.af.	65874
23	preoperative.af.	554223
24	pre-operative.af.	67332
25	pre operative.af.	67332
26	neoadjuvant.af.	106094
27	neo-adjuvant.af.	9393
28	neo adjuvant.af.	9393
29	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	718921
30	20 and 29	413

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.59 (data wyszukiwania: 14.03.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3093
#2	(SCH-900475):ti,ab,kw	2
#3	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
#4	(MK-3475):ti,ab,kw	380
#5	(Keytruda):ti,ab,kw	162
#6	(xtrudane):ti,ab,kw	0
#7	(bcd 201):ti,ab,kw	5
#8	(bcd201):ti,ab,kw	0
#9	(mk 3475):ti,ab,kw	380
#10	(mk3475):ti,ab,kw	10
#11	(pbp 2102):ti,ab,kw	0
#12	(pbp2102):ti,ab,kw	0
#13	(sch 900475):ti,ab,kw	2
#14	(sch900475):ti,ab,kw	9
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3113
#16	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2704
#17	(melanom*):ti,ab,kw	6734
#18	#16 OR #17	6739
#19	#15 AND #18	499
#20	MeSH descriptor: [Neoadjuvant Therapy] explode all trees	2599
#21	(neoadjuvant)	12729
#22	(neo-adjutant)	1659
#23	(neo adjutant)	1878
#24	(before surgery)	67355
#25	(preoperative)	48636
#26	(pre-operative)	6909
#27	(pre operative)	12929
#28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	115145
#29	#19 AND #28	65