

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



NIWOLUMAB I RELATLIMAB (OPDUALAG®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 kwietnia 2023 roku

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicje i klasyfikacje	11
2.2. Epidemiologia	13
2.2.1. Dane światowe	13
2.2.2. Dane polskie	17
2.3. Etiopatogeneza	21
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	23
2.5. Objawy i obraz kliniczny	25
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	25
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	28
2.8. Postępowanie terapeutyczne	32
2.9. Ocena skuteczności leczenia	36
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	39
4. FINANSOWANIE TERAPII	43
4.1. Status refundacyjny w Polsce	43
4.2. Rekomendacje finansowe	48
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	49
5.1. Program lekowy	49
■ ■ ■ ■ ■	50
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	53
6.1. Populacja	53
6.2. Interwencja	53
6.3. Komparator	53
6.4. Punkty końcowe	55
6.5. Metodyka	55
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	56
7.1. Niwolumab i relatlimab (preparat złożony)	56
7.2. Niwolumab	59
7.3. Ipilimumab	64
7.4. Pembrolizumab	67
8. BIBLIOGRAFIA	71

9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	77
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	79
A.1. Klasyfikacja TNM.....	79
A.2. Skala ECOG.....	82

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (<i>Age-standardized ratio</i>)
BRAF	Białko B-Raf
CADTH	Szkocka agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTLA-4	Antygen 4 związany z limfocytym T cytotoksycznym (<i>Cytotoxic T lymphocyte-associated antygen 4</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQWiG	Niemiecka Agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAG-3	Gen aktywacji limfocytów (<i>Lymphocyte-activation gene 3</i>)
MAPK	Kinazy aktywowane mitogenami (<i>Mitogen-activated protein kinases</i>)
NCCN	Amerykański panel ekspertów onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu (<i>Tumor-node-metastasis</i>)
UV	Promieniowanie ultrafioletowe (<i>Ultraviolet</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania w omawianym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej interwencji wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wnioskowaną interwencję w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych

Czerniak jest szczególnym nowotworem skóry, który stanowi 5% tej grupy schorzeń, a jednocześnie odpowiada za aż 80% zgonów wśród chorych na tego rodzaju nowotwory [1–3]. Ponad 90% przypadków czerniaka dotyczy zmian zlokalizowanych w skórze, natomiast u około 2% pacjentów choroba rozwija się w obrębie błon śluzowych [4]. W ciągu ostatnich 50 lat przyrost liczby zachorowań na czerniaka był najszybszy spośród niemal wszystkich nowotworów [5]. W 2020 roku w Polsce zdiagnozowano ponad 3,2 tys. przypadków czerniaka i odnotowano ponad 1,4 tys. zgonów z jego powodu [6].

Rokowanie pacjentów w dużej mierze zależy od stadium zaawansowania nowotworu. Wśród pacjentów z wczesnym stadium, bez przerzutów, rokowanie jest bardzo dobre, a odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą ponad 99%. Sytuacja chorych pogarsza się wraz z występowaniem przerzutów i w momencie, gdy występują one regionalnie, odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą 71%, natomiast u pacjentów z

przerzutami odległymi wynoszą już tylko 32%. Bardzo źle rokują także czerniaki błony śluzowej, które charakteryzują się agresywnym przebiegiem [7, 8].

Rozwój immunoterapii oraz terapii celowanej doprowadził do poprawy rokowania pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Refundowane w Polsce leczenie czerniaka w stadium nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) polega na immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych:

- przeciwciał anti-PD-1 (ang. *programmed death receptor-1*), które nasilają odpowiedź limfocytów T poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1,
- przeciwciał anti-CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), które zwiększają proporcję limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych [9, 10].

Immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 stosuje się w monoterapii (niwolumab, pembrolizumab) lub w połączeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem). Leki te są stosowane niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Ponadto dla chorych, u których potwierdzona zostaje obecność mutacji BRAF V600 refundowana w Polsce jest terapia celowana z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib) [7, 11–14].

Szczególną grupą pacjentów z czerniakiem, u której obecnie dostępne metody leczenia są suboptymalne jest populacja chorych z poziomem ekspresji PD-L1 wynoszącym <1%, która występuje u około połowy pacjentów z zaawansowanym czerniakiem [15–18]. W randomizowanych badaniach klinicznych dla immunoterapii mediany przeżycia całkowitego dla chorych z ekspresją PD-L1 <1% były krótsze niż w populacji z ekspresją PD-L1 ≥1%. Zastosowanie podwójnej immunoterapii tj. skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem skutkowało medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 61,4 mies. w grupie PD-L1 <1%, a w grupie PD-L1 ≥1% wartość ta nie została osiągnięta przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 57,5 mies. W przypadku monoterapii pembrolizumabem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 17,2 mies. w grupie PD-L1 <1% i 35,6 mies. w grupie PD-L1 ≥1%. Wśród leczonych niwolumabem w monoterapii mediana przeżycia całkowitego wynosiła 23,5 mies. w grupie PD-L1 <1%, a w grupie PD-L1 ≥1% nie została osiągnięta przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 36 mies. [19, 20]. Wyniki te wskazują, że populacja pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1% co prawda odpowiada na dostępne obecnie leczenie, ale rokowanie nadal ma mniej korzystne niż pacjenci z większą ekspresją PD-L1.

Co więcej, jedyna aktualnie refundowana podwójna immunoterapia (skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem) charakteryzuje się wysoką skutecznością wśród chorych z PD-L1 <1%, potwierdzoną w randomizowanych badaniach klinicznych, jednak obarczona jest gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z monoimmunoterapią. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4. raportowano u 48–59% chorych leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem. Z kolei wśród pacjentów otrzymujących monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem odsetki te wynosiły odpowiednio 11% i 17–33% [19–28].

Wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1% skuteczność immunoterapii stosowanej w monoterapii nie jest zatem optymalna, ponieważ część pacjentów nie reaguje na to leczenie, a z kolei immunoterapia dwulekowa nie zawsze jest możliwa do zastosowania ze względu na jej obciążający pacjenta profil bezpieczeństwa.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów może być **immunoterapia złożona z niwolumabu i relatlimabu dostępna w formie jednego produktu (Opdualag®)**, która we wrześniu 2022 roku uzyskała rejestrację w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 <1%. Terapia niwolumabem i relatlimabem jest już zalecana przez najnowsze, opublikowane w 2023 roku, amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej (NCCN) [11].

Oba składniki leku stanowią inhibitory punktów kontrolnych, anty-PD-1 i anty-LAG3, działające na różne receptory. Efektem działania obu substancji jest zwiększenie liczby limfocytów T i wydzielanie cytokin, co prowadzi do zwiększenia odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym. W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że połączenie niwolumabu i relatlimabu powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. Zablokowanie receptorów LAG-3 przez relatlimab potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1 spowodowanej niwolumabem, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji [29–31].

Wysoka skuteczność nowej terapii w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z ekspresją PD-L1 <1% została potwierdzona w obejmującym kilkuset pacjentów, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy RELATIVITY-047. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (32-procentowa redukcja ryzyka progresji choroby), przy ponad dwukrotnie dłuższej medianie PFS dla relatlimabu i niwolumabu w porównaniu z niwolumabem (6,7 mies. i 3 mies.). Na leczenie zawierające relatlimab i niwolumab odpowiedziało też więcej pacjentów w porównaniu z leczonymi monoterapią niwolumabem (36% vs 24%). O dobrym efekcie terapeutycznym świadczy też fakt, że mimo ponad 1,5-letniego okresu obserwacji, wśród leczonych relatlimabem i niwolumabem mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, podczas gdy dla pacjentów stosujących niwolumab wyniosła 27 mies. [21].

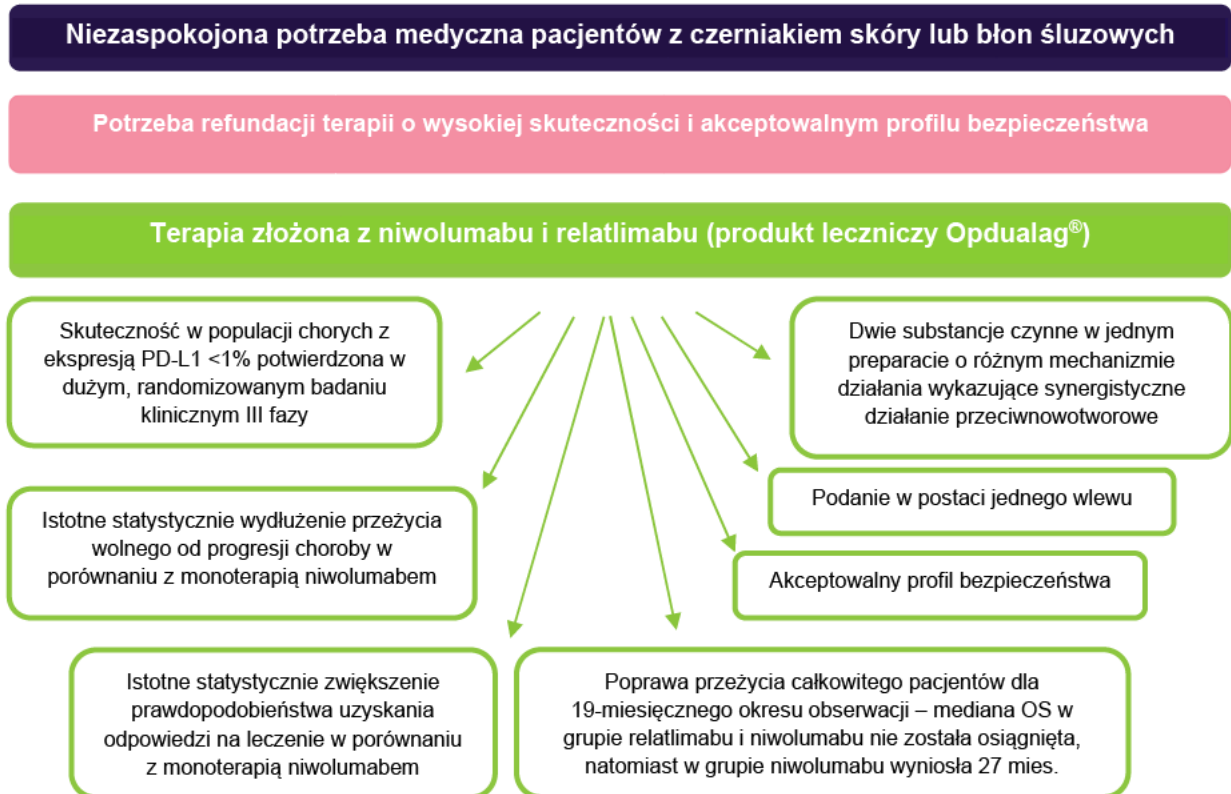
Terapia niwolumabem i relatlimabem cechuje się wysoką skutecznością przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z aktualnie refundowaną w Polsce podwójną immunoterapią obejmującą niwolumab i ipilimumab, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4. był ponad 2-krotnie niższy (21% vs 48–59%) [19, 21, 27, 28].

Warto również podkreślić, że na produkt leczniczy Opdualag® składają się dwie substancje czynne, jednak podawane są one w postaci jednego wlewu, w przeciwieństwie do terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem, która wymaga dwóch osobnych wlewów. Zastosowanie jednego wlewu

może skrócić czas przygotowania i trwania infuzji oraz zminimalizować ryzyko związane z podaniem leku.

Objęcie refundacją niwolumabu i relatlimabu zapewni pacjentom z zaawansowanym czerniakiem z ekspresją PD-L1 <1% dostęp do innowacyjnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, przyczyniając się do poprawy ich rokowania.

Rysunek 1.
Odpowiedź terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje i klasyfikacje

CZERNIAK

Nowotwory złośliwe skóry są najliczniejszą grupą nowotworów złośliwych u ludzi rasy białej. Łącznie stanowią one około 10% wszystkich nowotworów złośliwych, przy czym około 75% to raki podstawnocomórkowe, a 20% raki kolczystocomórkowe. Trzecim rodzajem nowotworu złośliwego skóry jest czerniak (ICD-10: C43), nazywany również czerniakiem złośliwym (*łac. melanoma malignum*), który mimo iż stanowi jedynie 5% przypadków nowotworów złośliwych skóry, odpowiada jednocześnie za aż 80% zgonów w obrębie tej grupy nowotworów (Rysunek 2) [1–3, 32].

W przypadku czerniaka zazwyczaj zmiana nowotworowa zlokalizowana jest w skórze (około 91% chorych), ale możliwy jest jej rozwój również w innej lokalizacji np. w obrębie błon śluzowych (około 2% chorych, Tabela 1) [4, 7, 33, 34].

Rysunek 2.
Podział nowotworów złośliwych skóry [1–3, 32]



*Czerniak nie pochodzi z komórek nabłonkowych, w związku z czym nie jest rakiem, a nowotworem.

Tabela 1.
Odsetek przypadków z poszczególnymi lokalizacjami czerniaka w organizmie (Polska, 1987-2003) [4]

Lokalizacja czerniaka	Odsetek wszystkich przypadków czerniaka
Umiejscowienie skórne	91%
Kończyny dolne	33%
Tułów	32%
Kończyny górne	15%
Głowa i szyja	11%
Inne	10%

Lokalizacja czerniaka	Odsetek wszystkich przypadków czerniaka
Umiejscowienie pozaskórne – błona śluzowa	2%
Okolica anogenitalna	68%
Nosogardło, krtań i zatoki	29%
Żołądek	3%
Umiejscowienie pozaskórne – inne	7%
Spojówka oka i gałka oczna	97%
Centralny układ nerwowy	3%

Czerniaki skóry i błon śluzowych, będące przedmiotem niniejszych analiz HTA, klasyfikowane są w ramach jednej z grup w kodzie ICD-10: C43 (czerniak błon śluzowych w ramach kodu ICD-10: C43.9, Rysunek 3). Klasyfikacja innych lokalizacji pozaskórnych, które nie stanowią populacji docelowej w niniejszej analizie, takich jak np. czerniak tęczówki oka czy czerniak opon mózgowych odbywa się w ramach innych grup ICD-10, tj. odpowiednio C69.3 oraz C70.9 [35–38].

Rysunek 3.
Klasyfikacja czerniaka skóry wg kodu ICD-10 C43 – populacja docelowa analiz HTA [38]

C43 Czerniak złośliwy skóry
<ul style="list-style-type: none"> •C43.0 Czerniak złośliwy warg •C43.1 Czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka •C43.2 Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego •C43.3 Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy •C43.4 Czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi •C43.5 Czerniak złośliwy tułowia •C43.6 Czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem •C43.7 Czerniak złośliwy kończyny dolnej, łącznie z biodrem •C43.8 Czerniak złośliwy skóry przekraczający granice jednego umiejscowienia •C43.9 Czerniak złośliwy skóry, umiejscowienie nieokreślone

Pod względem histologicznym najczęstszymi podtypami omawianego nowotworu są:

- **czerniak szerzący się powierzchownie** (*ang. superficial spreading melanoma*) – dotyczy skóry, która sporadycznie narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 60-70% wszystkich typów czerniaka,
- **czerniak guzkowy** (*ang. nodular melanoma*) – najcięższa postać, obejmuje około 10-30% wszystkich typów czerniaka,
- **czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej** (*ang. lentigo maligna melanoma*) dotyczy skóry, która przewlekłe narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 5-15% wszystkich typów czerniaka [7, 33, 34].

Innymi, rzadszymi, podtypami czerniaka są: desmoplastyczny, Spitz, akralny (występujący na dłoniach lub podeszwach stóp), błon śluzowych (lentiginalny lub guzkowy), wywodzący się ze znamienia

błękitnego, wywodzący się z olbrzymiego znamienia wrodzonego, narządu wzroku (błony naczyniowej lub spojówki), rzekomoznamieniowy i przerzutowy [7].

EKSPRESJA PD-L1

Populację docelową w niniejszych analizach HTA stanowią pacjenci z zaawansowanym, czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 <1%). W przypadku czerniaka skóry, podobnie jak i innych nowotworów złośliwych, istotną rolę w kancerogenezie odgrywa zdolność komórek nowotworowych do „ucieczki” spod nadzoru immunologicznego. Wokół nowotworu powstaje środowisko umożliwiające zahamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej, np. poprzez zaburzenia szlaku punktów kontrolnych układu immunologicznego, takich jak receptor programowanej śmierci 1 (PD-1, *ang. programmed death receptor 1*). Oddziałując ze swoimi ligandami receptor PD-1 ogranicza m.in. proliferację, czyli wzrost i rozwój limfocytów T, skutkując ostatecznie wyczerpaniem tych komórek i osłabieniem odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym. Poziom ekspresji PD-L1 <1% występuje u około połowy pacjentów z czerniakiem i kojarzony jest z gorszą odpowiedzią na monoterapię inhibitorami PD-L1, dlatego w tej grupie chorych szczególnie istotne jest stosowanie podwójnej immunoterapii działającej na różne punkty uchwytu [15–18, 39–41].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach inicjatywy GLOBOCAN 2020, 5-letnie rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w 2020 roku wynosiło niemal 1,1 mln przypadków na świecie, z których ponad 500 tys. odnotowano w Europie [42]. Z kolei według danych SEER (*ang. Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) w 2019 roku w USA żyło około 1,3 mln. osób z czerniakiem skóry (Tabela 2) [8].

Tabela 2.
Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019)

Źródło	Rejon	Rozpowszechnienie					
		1-roczone		3-letnie		5-letnie	
		N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	Europa	137 178	18,3	356 307	47,6	517 196	69,1
	Świat	290 538	3,7	753 425	9,7	1 092 818	14,0

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2020 roku na świecie rozpoznano ponad 320 tys. przypadków czerniaka skóry, z czego w Europie zachorowało ponad 150 tys. osób (Tabela 3). Najwięcej zachorowań dotyczy osób w średnim i podeszłym wieku, a liczba przypadków czerniaka szybko wzrasta po 5. dekadzie życia. W 2020 roku na świecie stwierdzono 2003 nowe przypadki czerniaka u dzieci i młodzieży do 19 r.ż., natomiast aż 99% wszystkich zachorowań dotyczyło osób w wieku ≥ 20 lat (Wykres 1) [42].

Tabela 3.
Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019)

Źródło	Rejon	Zapadalność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	Europa	74 318	11,4	76 309	11,9	150 627	11,4
	Świat	150 791	3,0	173 844	3,8	324 635	3,4
SEER 2019 [8]	USA	16 081	17,4	22 801	27,7	38 882	21,7

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na 100 tys. (*ang. age-standardized ratio*)

UMIERALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2020 roku z powodu czerniaka skóry na świecie zmarło około 57 tys. osób, w tym ponad 26 tys. w Europie. Standaryzowane wiekiem współczynniki umieralności były wyższe w Europie niż na świecie (Tabela 4, Wykres 1) [42].

Według danych GLOBOCAN czerniak skóry pod względem zapadalności znajduje się na 19. miejscu najczęściej rozpoznawanych nowotworów, a pod względem umieralności na 22. miejscu (Wykres 2) [42].

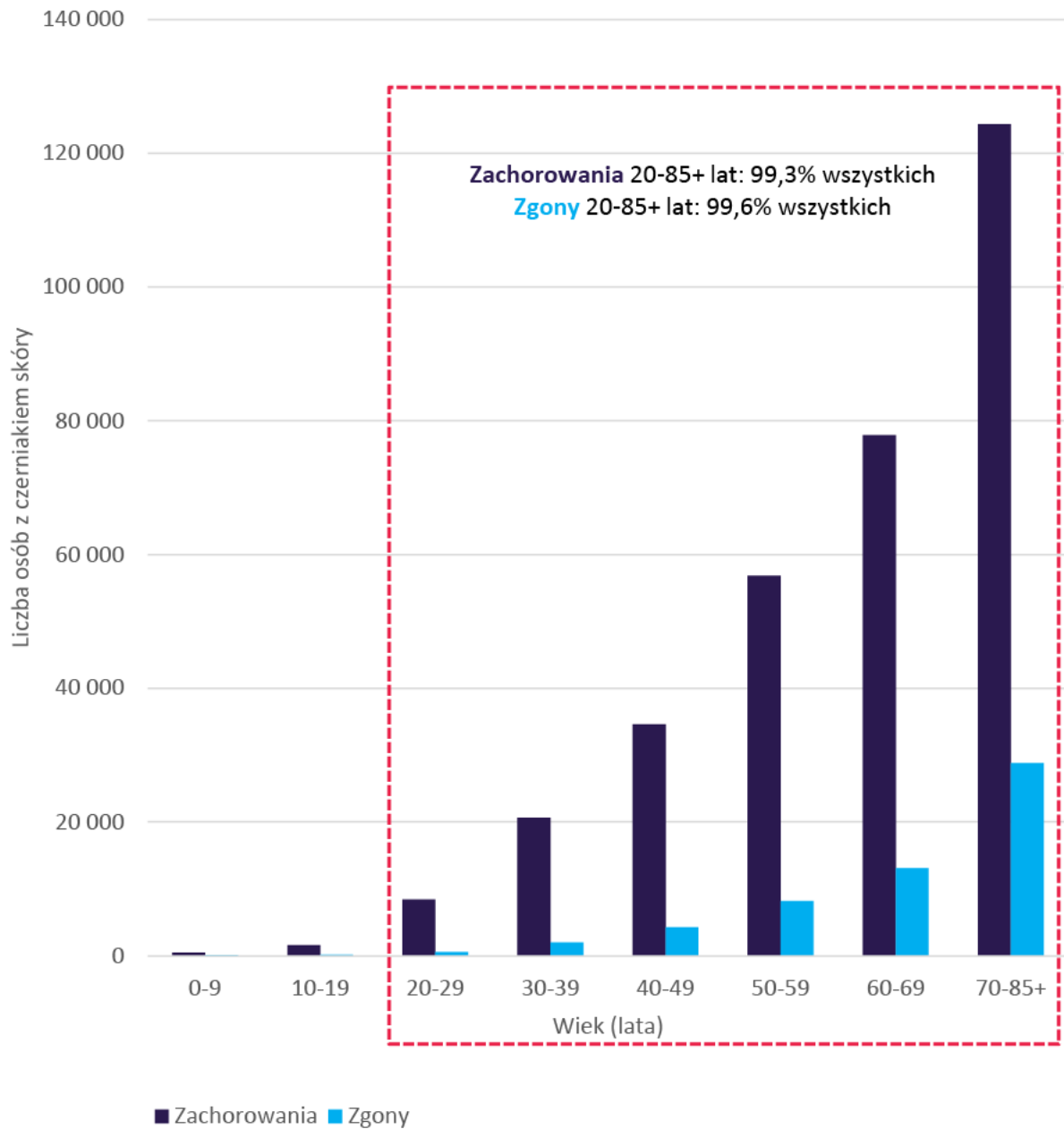
Tabela 4.
Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019)

Źródło	Rejon	Umieralność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	Europa	11 655	1,3	14 705	2,0	26 360	1,6
	Świat	24 658	0,5	32 385	0,7	57 043	0,6
SEER 2019 [8]	USA	2 839	1,3	5 375	3,0	8 214	2,0

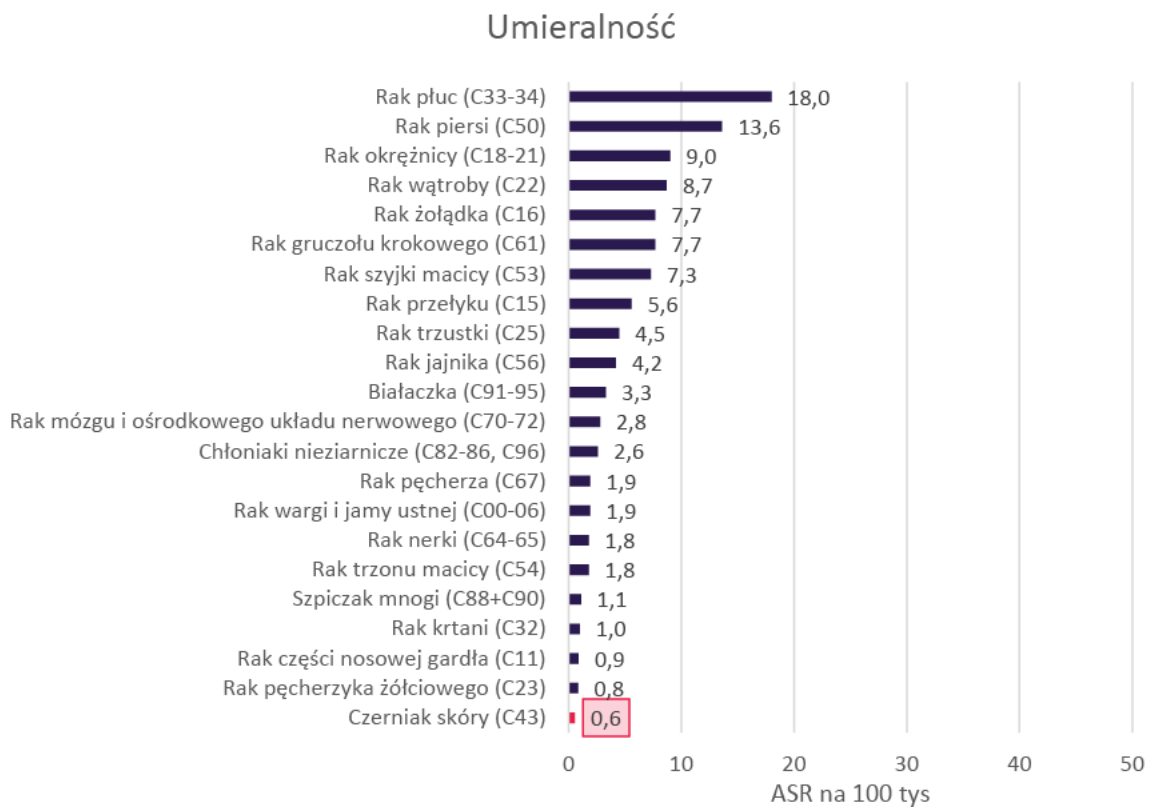
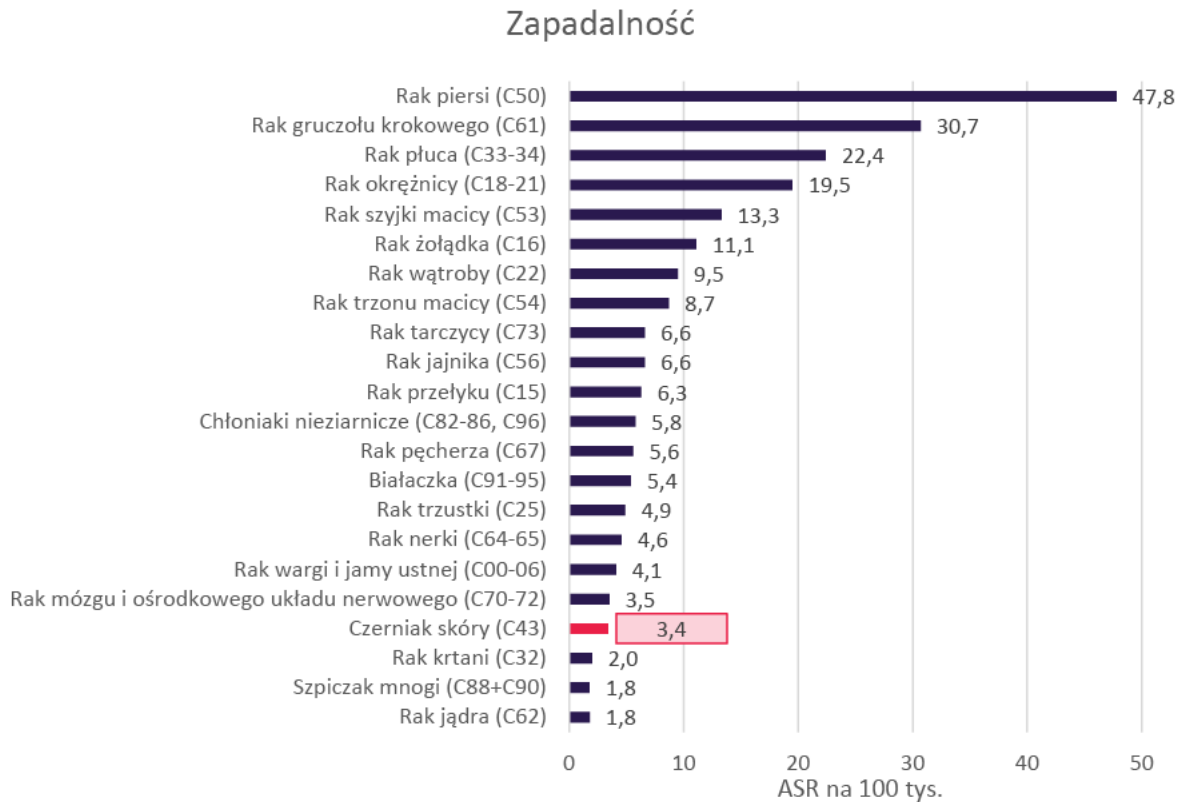
ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na 100 tys. (*ang. age-standardized ratio*)

Wykres 1.

Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) na świecie w poszczególnych grupach wiekowych (GLOBOCAN, 2020) [42]



Wykres 2.
Standaryzowane wskaźniki zapadalności i umieralności (ASR na 100 tys.) na świecie dla najczęstszych nowotworów (GLOBOCAN, 2020) [42]



ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (ang. age-standardized ratio)

2.2.2. Dane polskie

CHOROBY

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach inicjatywy GLOBOCAN, w 2020 roku 5-letnie rozpowszechnienie czerniaka skóry w Polsce wynosiło ponad 12 tys. Liczba przypadków jest około 1,2-krotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn (Tabela 5) [42].

Tabela 5.
Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN, 2020)

Źródło	Płeć	Rozpowszechnienie					
		1-roczone		3-letnie		5-letnie	
		Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	Kobiety	1 794	9,2	4 686	24,0	6 829	35,0
	Mężczyźni	1 512	8,2	3 892	21,2	5 625	30,7
	Ogółem	3 306	8,7	8 578	22,7	12 454	32,9

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 roku rozpoznano w Polsce ponad 3,2 tys. przypadków czerniaka skóry, co stanowiło około 2% wszystkich nowotworów złośliwych (Wykres 3) [6]. Szacowana przez GLOBOCAN zapadalność w 2020 roku w Polsce była wyższa od danych KRN i wynosiła nieco ponad 3,7 tys. przypadków (Tabela 6) [42]. Najczęściej na omawiany nowotwór zapadają osoby po 6. dekadzie życia, a bardzo rzadko dotyczy on populacji pediatrycznej – dane KRN wskazują, że wśród dzieci i młodzieży do 19 r.ż. w 2020 roku odnotowano tylko 9 przypadków czerniaka (Tabela 6) [6].

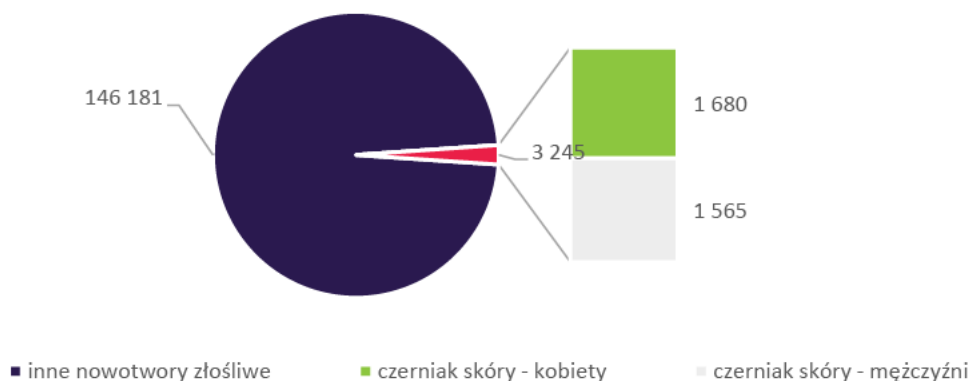
Tabela 6.
Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2020, KRN 2020)

Źródło	Zapadalność					
	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	2 017	4,6	1 715	5,5	3 732	5,1
KRN 2020 [6]	1680	8,1	1 565	9,9	3 245	bd

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (ang. *age-standardized ratio*) – dla danych z GLOBOCAN; WSE – współczynnik standaryzowany na populację europejską – dla danych z KRN

Wykres 3.

Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce z podziałem na kobiety i mężczyzn (KRN, 2020) [6]



UMIERALNOŚĆ

Dane KRN wskazują, że w 2020 roku czerniak skóry był przyczyną ponad 1,4 tys. zgonów w Polsce, co stanowiło około 1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych (Wykres 4). Wszystkie zgony dotyczyły osób w wieku 20 lat lub starszych [6]. Szacowana przez GLOBOCAN liczba zgonów w 2020 roku w Polsce była wyższa od danych KRN i wynosiła ponad 1,7 tys. przypadków (Tabela 7) [42].

Tabela 7.

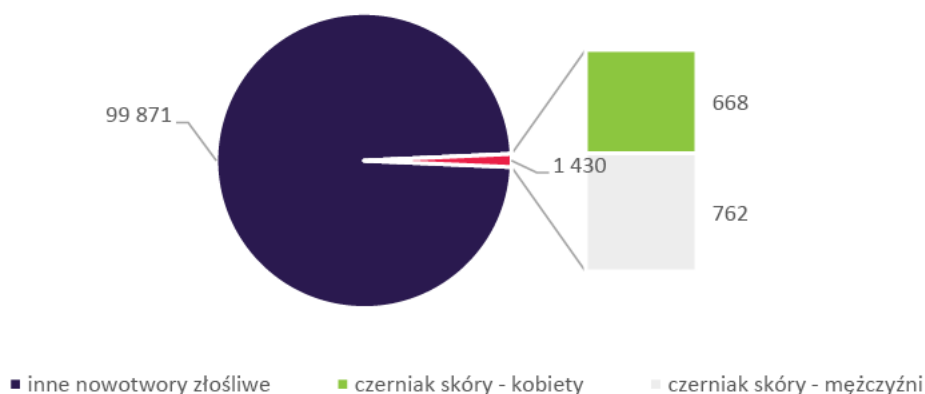
Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2020, KRN 2019)

Źródło	Umieralność					
	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR / WSE na 100 tys.
GLOBOCAN 2020 [42]	889	1,6	876	2,6	1 765	2,1
KRN 2020 [6]	668	3,1	762	5,4	1 430	bd

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (*ang. age-standardized ratio*) – dla danych z GLOBOCAN; WSE – współczynnik standaryzowany na populację europejską – dla danych z KRN

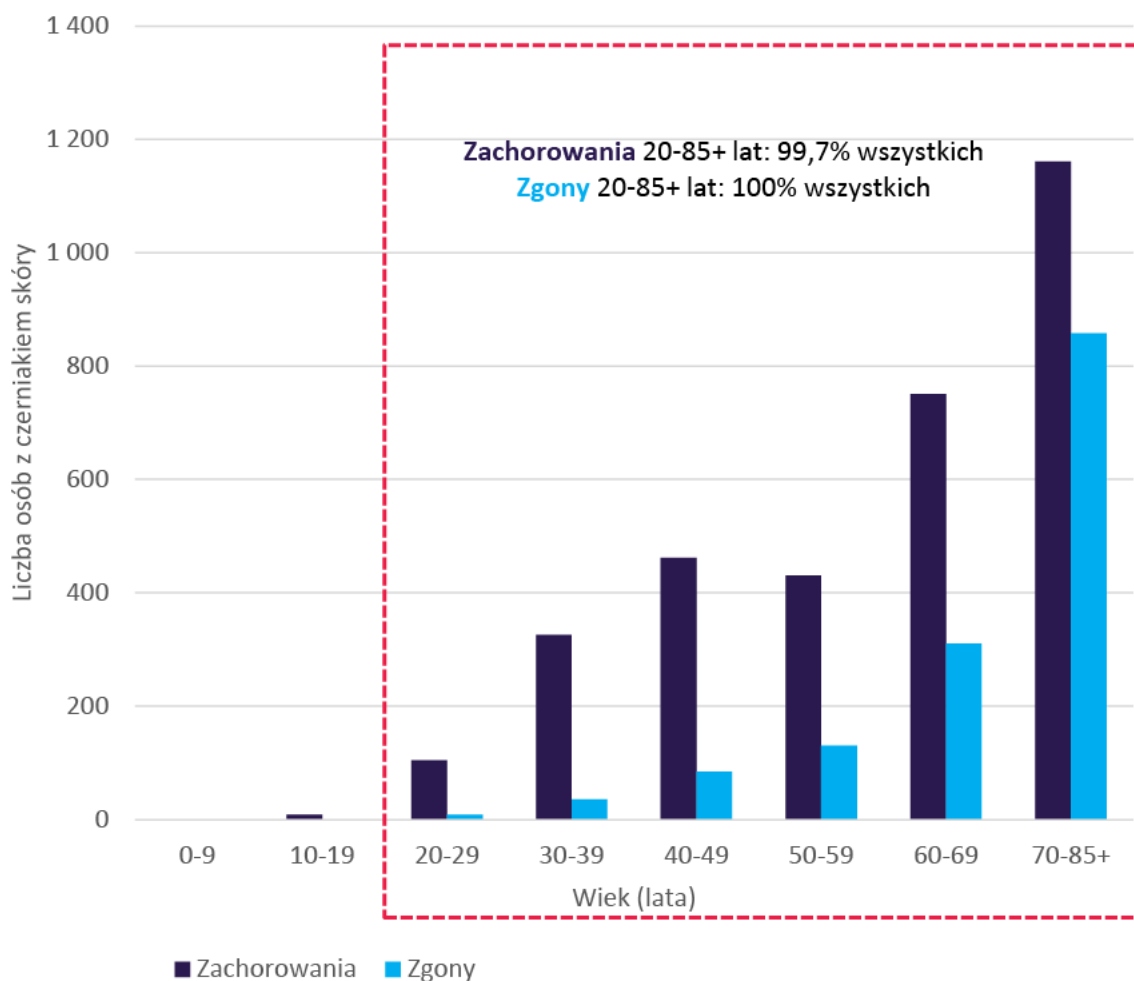
Wykres 4.

Liczba zgonów z powodu czerniaka skóry w Polsce z podziałem na kobiety i mężczyzn (KRN, 2020) [6]



Wykres 5.

Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN, 2020) [6]



EKSPRESJA PD-L1

W literaturze naukowej w odniesieniu do oceny odsetka komórek nowotworowych dodatnich pod względem ekspresji PD-L1 przyjmuje się różne punkty odcięcia dla tej wartości – najczęściej 1% lub 5%. Przedmiotem niniejszych analiz HTA są pacjenci z czerniakiem z poziomem ekspresji PD-L1 <1%. Nie odnaleziono danych odnoszących się do odsetka chorych z ekspresją PD-L1 <1% w populacji polskiej. Zidentyfikowane badania obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech, Stanach Zjednoczonych i Australii prezentują zróżnicowane dane, zgodnie z którymi ekspresja PD-L1 <1% obserwowana jest u 24–67% pacjentów z czerniakiem. Należy jednak zaznaczyć, że badania różniły się pod względem liczebności oraz populacji, co mogło mieć wpływ na znaczne rozbieżności w raportowanych odsetkach pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu, ekspresję PD-L1 <1% potwierdzono u 59% chorych włączonych do badania [15–18, 21].

Tabela 8.
Poziom ekspresji PD-L1 <1% u pacjentów z czerniakiem w badaniach obserwacyjnych

Źródło	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%	Opis
Morrison 2018 [16]	298	67%	Badanie obserwacyjne, do którego włączono pacjentów z przerzutowym czerniakiem po resekcji, przed leczeniem inhibitorami punktów kontrolnych, zdiagnozowanych w latach 1974–2016 w 8 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych
Madore 2015 [17]	46	24%	Badanie obserwacyjne, do którego włączono pacjentów z czerniakiem z progresją do stadium IV, wcześniej nie leczonych immunoterapią w Australii (brak danych o latach)
Schaper-Gerhardt 2018 [18]	83	59%	Badanie obserwacyjne, do którego włączono pacjentów z czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600 leczonych w 3 ośrodkach w Niemczech w latach 2010–2016 (kohorta 1.)
	58	41%	Badanie obserwacyjne, do którego włączono pacjentów z czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600 leczonych w 15 ośrodkach w Niemczech w (brak danych o latach, kohorta 2.)

MUTACJA BRAF

Pacjenci z obecną mutacją BRAF mogą zakwalifikować się do odpowiedniego leczenia celowanego. Mutacje w obrębie genu BRAF stanowią najczęściej występujące mutacje genów w czerniaku skóry i obserwowane są w głównie w przypadku zmian szerzących się powierzchownie, które powstają w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. W pozostałych, rzadziej pojawiających się typach czerniaka mutacje te są obserwowane rzadko. Dane z badań ankietowych oraz obserwacyjnych przeprowadzonych m.in. w Polsce wskazują że mutacja BRAF dotyczy od około 45% do 55% pacjentów z czerniakiem [33, 43–46].

Tabela 9.
Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem w badaniach ankietowych i obserwacyjnych

Źródło	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z obecną mutacją BRAF	Opis
Ługowska 2012 [43]	brak danych	45%	Badanie ankietowe przeprowadzone w 2012 roku w 4 głównych centrach onkologicznych w Polsce (Warszawa, Kraków, Poznań) dotyczące pacjentów w III/IV stadium czerniaka
Gos 2014 [44]	103	53%	Badanie obserwacyjne do którego włączono pacjentów z czerniakiem w stadium III leczonych w latach 1992–2010 w Warszawie, Łodzi, Villejuif (Francja) i Rotterdamie (Holandia)
Czarnecka 2019 [45]	253	53%	Badanie obserwacyjne do którego włączono pacjentów czerniakiem, którzy rozpoczęli terapię pierwszej linii w jednym ośrodku onkologicznym w Warszawie w latach 2015–2018
Cybulska-Stopa 2020 [46]	287	55%	Badanie obserwacyjne do którego włączono pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium III/IV leczonych przynajmniej jedną linią w jednym ośrodku w Krakowie w latach 2013–2019

2.3. Etiopatogeneza

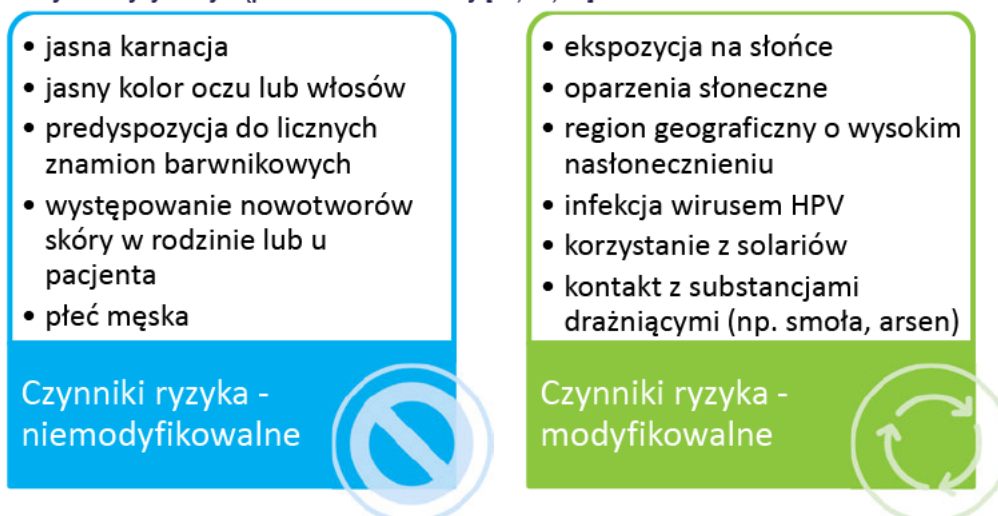
ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Głównym kancerogenem odpowiedzialnym za rozwój czerniaka skóry jest nadmierna ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ang. ultraviolet*) prowadząca do uszkodzeń materiału genetycznego, licznych mutacji, stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego w skórze [47]. Wśród innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania wymienić można m.in. niską zawartość barwnika w skórze, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych, Rysunek 4) [7, 12, 48].

Do lat 70. XX w. czerniaki były rzadkim rodzajem nowotworu złośliwego, ale na przestrzeni ostatnich 50 lat przyrost liczby zachorowań był niemal najszybszy ze wszystkich nowotworów [5]. Od 1990 do 2019 roku nastąpił wzrost o 170% liczby nowo diagnozowanych przypadków [49].

Obserwowany jest związek między pigmentacją skóry, a ryzykiem wystąpienia czerniaka – rasa kaukaska wykazuje największe, a afroamerykańska najmniejsze narażenie na rozwój tej choroby. Istotny jest również region geograficzny miejsca zamieszkania – niższe szerokości geograficzne (o intensywniejszej ekspozycji słonecznej) zazwyczaj wiążą się z większym narażeniem na wystąpienie czerniaka skóry. Odwrotna sytuacja jest w Europie, która w regionie północnym (na większej szerokości geograficznej) zamieszкана jest głównie przez osoby o jasnej karnacji, a w regionie południowym (na mniejszej szerokości geograficznej) o ciemniejszej karnacji – w tym przypadku mieszkańcy krajów skandynawskich wykazują większe ryzyko zachorowania na czerniaka skóry aniżeli osoby mieszkające w krajach śródziemnomorskich, co niewątpliwie wiąże się z większą pigmentacją skóry w przypadku tych drugich [5].

Rysunek 4.
Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka skóry [11, 48, 50]



HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (*ang. human papilloma virus*)

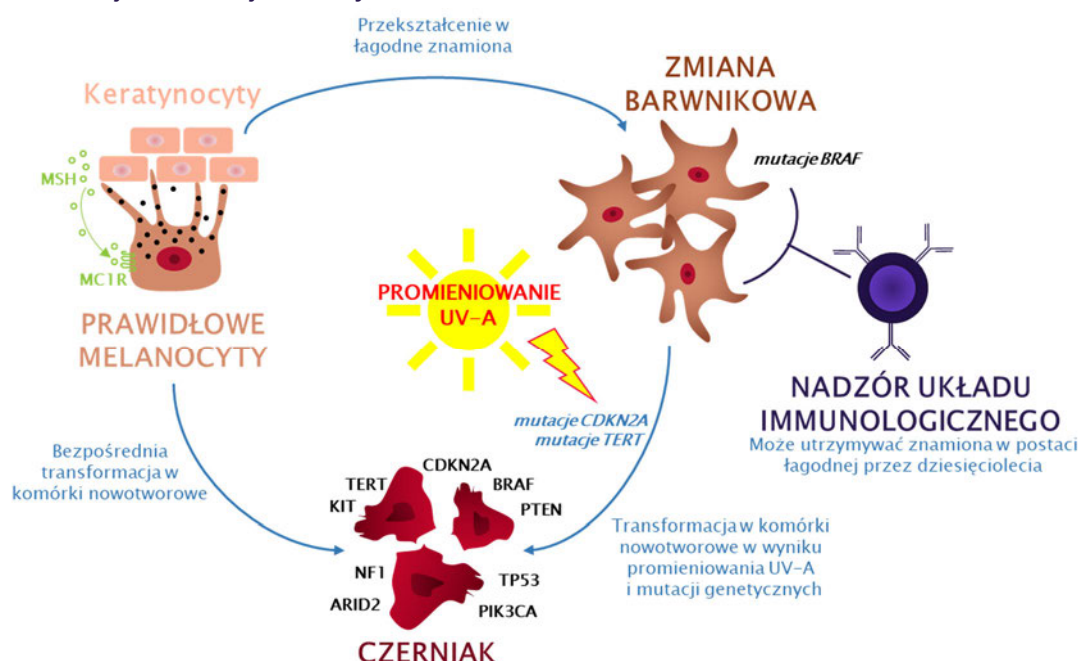
PATOGENEZA

Melanocyty to komórki wywodzące się z grzebienia nerwowego, które można znaleźć m.in. w warstwie podstawnej naskórka, wzdłuż powierzchni błony śluzowej oraz w naczyńcówce oka. W warunkach fizjologicznych, w odpowiedzi na uszkodzenie DNA wywołane promieniowaniem UV, keratynocyty wytwarzają hormon melanotropowy (MSH, *ang. melanocyte stimulating hormone*), który wiąże się z obecnym na melanocytach receptorem melanokortyny 1 (MC1R, *ang. melanocortin receptor 1*), prowadząc do produkcji i uwalniania melaniny. Pigment ten działa jako osłona przed UV, zapobiegając w ten sposób dalszym uszkodzeniom DNA [51].

Napromieniowanie UV-A indukuje złośliwą transformację melanocytów poprzez dwa różne mechanizmy:

- bezpośrednią transformację prawidłowych melanocytów w komórki nowotworowe poprzez występowanie kilku mutacji wpływających zarówno na protoonkogeny, jak i geny supresorowe (np. TP53, NF1, PTEN),
- przekształcenie melanocytów w łagodne znamiona, które w 80% przypadków posiadają mutację BRAFV600E. Z powodu nadzoru immunologicznego znamiona te mogą pozostawać łagodne przez dziesięciolecia, jednakże promieniowanie UV może indukować dodatkowe mutacje genetyczne (np. TERT i CDKN2A), które prowadzą do złośliwej transformacji znamion (Rysunek 5) [51].

Rysunek 5.
Schemat złośliwej transformacji melanocytów



Źródło grafiki: [51]

ARID2 – gen bogatej w AT interaktywnej domeny 2 (*ang. AT-rich interaction domain 2*); BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf; CDKN2A – gen inhibitora kinazy cyklicznej 2A (*ang. cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); KIT – gen receptora kinazy tyrozynowej (*ang. KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase*); MC1R – receptor melanokortyny 1 (*ang. melanocortin receptor 1*); MSH – hormon melanotropowy (*ang. melanocyte stimulating hormone*); NF1 – gen neurofibrominy 1 (*ang. neurofibromin 1*); PTEN – gen dla homologu fosfatazy i tensyny (*ang. phosphatase and tensin homolog*); TERT – telomeraza o aktywności odwrotnej transkryptazy (*ang. telomerase reverse transcriptase*); TP53 – gen białka p53 (*ang. tumor protein p53*), UV-A – promieniowanie ultrafioletowe A (*ang. ultraviolet A radiation*)

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania










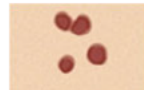
ROZPOZNIANIE

Zmiany skóry, które powstały *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego mogą świadczyć o rozwoju czerniaka skóry. W trakcie wywiadu lekarskiego uwzględnione powinny być informacje o zaobserwowanych zmianach w obrębie istniejących znamion barwnikowych lub pojawieniu się nowych, towarzyszących objawach (np. świąd) oraz przebytych narażeniu na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania (m.in. oparzenia słoneczne, występowanie nowotworów skóry w rodzinie, korzystanie z solarium). W celu ułatwienia rozpoznania zmian czerniakowych zarówno profesjonalistom opieki medycznej jak i społeczeństwu w ramach samokontroli, objawy kliniczne są grupowane tak jak np. w ramach najpopularniejszego obecnie amerykańskiego systemu klinicznego ABCDE (Tabela 10). Należy jednak zauważyć, że system ten pozwala na właściwą identyfikację około 50% czerniaków, w tym przede wszystkim zmian szerzących się powierzchownie i w stopniu zaawansowanym [7, 52].

Badaniem zalecanym w ramach wstępnej nieinwazyjnej diagnostyki czerniaka jest dermoskopia (dermatoskopia). Polega ona na obejrzeniu wszystkich zmian za pomocą dermoskopu (dermatoskopu) ręcznego w powiększeniu 10-krotnym, co pozwala na 30% poprawę czułości diagnostycznej.

Podstawową metodą rozpoznania czerniaka skóry jest badanie histopatologiczne wyciętej chirurgicznie zmiany. Badanie to składa się z oceny makro- i mikroskopowej uzyskanego materiału wraz z uwzględnieniem szeregu cech, w tym m.in. wielkości zmiany, grubości nacieku, obecności lub braku owrzodzenia, stopnia zaawansowania oraz fazy wzrostu [7].

Tabela 10.
System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację czerniaków skóry (opracowanie własne na podstawie [7, 52, 53])

	Cechy znamienia	Zmiana łagodna	Zmiana potencjalnie złośliwa
A	Asymetria (ang. <i>assymetry</i>) asymetryczność zmiany względem każdej osi		
B	Brzegi (ang. <i>borders</i>) poszarpane i nierównomierne brzegi zmiany		
C	Kolor (ang. <i>color</i>) nierównomierny i różnorodny kolor zmiany (np. czerwony, czarny)		
D	Rozmiar (ang. <i>diameter</i>) średnica zmiany >5 mm lub dynamika zmian morfologicznych		
E	Ewolucja (ang. <i>evolution</i>) zmiany zachodzące w znamieniu, w tym dotyczące jego koloru, kształtu, wielkości lub wypukłości		

Źródło grafiki: [7, 52, 53].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Do oceny stopnia zaawansowania czerniaka powszechnie używana jest klasyfikacja TNM, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, ang. *Union for International Cancer Control*). Obecnie obowiązująca jest 8 edycja klasyfikacji TNM (Aneks A.1) [48].

STAN SPRAWNOŚCI PACJENTA

W toku kwalifikacji do terapii przeprowadza się ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Aneks A.2) [54].

BIOMARKERY NOWOTWOROWE – MUTACJA BRAF

Najczęstsze mutacje genów w czerniaku skóry występują w obrębie genu BRAF i są obserwowane u około 45–55% pacjentów. Ponad 90% mutacji genu BRAF występuje w jego kodonie 600 i jest określana jako mutacja V600 [7, 33, 43–46, 55].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej diagnostyka molekularna w kierunku mutacji genu BRAF powinna być przeprowadzana w przypadku zmian czerniakowych w stopniu III i IV, a także w stopniu IIC. Laboratorium przeprowadzające badania genetyczne powinno mieć możliwość oceny mutacji w kodonie 600 genu BRAF dwiema technikami. Zwykle są to ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (qPCR, ang. *quantitative polymerase chain reaction*) oraz metoda Sangera, która dodatkowo pozwala na identyfikację wariantu mutacji [7, 12].

Analiza mutacji genu BRAF ma na celu dobór odpowiedniej terapii, ponieważ aktualnie zarejestrowane i refundowane w Polsce są schematy leczenia dedykowane pacjentom z obecnością tej mutacji.

BIOMARKERY NOWOTWOROWE – EKSPRESJA PD-L1

Ocena ekspresji PD-L1, wyrażonej jako odsetek dodatnich komórek nowotworowych, aktualnie nie jest powszechnie stosowana, ponieważ jej wynik nie miał wpływu na wybór terapii. Żadna spośród zarejestrowanych i refundowanych w Polsce terapii czerniaka nie była ograniczona względem poziomu ekspresji PD-L1, w związku z czym jego określenie nie było konieczne. Sytuacja zmieniła się wraz z zarejestrowaniem przez EMA nowej immunoterapii, preparatu złożonego niwolumabu i relatlimabu, która we wrześniu 2022 roku została dopuszczona w leczeniu pierwszej linii pacjentów z czerniakiem z poziomem ekspresji PD-L1 <1%. Wobec powyższego należy się spodziewać, że w celu zapewnienia pacjentom najbardziej dostosowanej terapii, w najbliższym czasie ocena ekspresji PD-L1 będzie dokonywana coraz częściej wśród chorych z czerniakiem skóry [7, 31]. Badanie to przeprowadza się na podstawie barwienia immunohistochemicznego pobranego materiału z wykorzystaniem panelu przeciwciał anti-PD-L1 [56–58].

2.5. Objawy i obraz kliniczny

Czerniak może powstać w ramach istniejących zmian barwnikowych (40% przypadków) lub *de novo* (60% przypadków). Objawem świadczącym o możliwej transformacji nowotworowej znamienia są wszelkie zmiany zachodzące w jego obrębie (asymetria, nierówne brzegi, niejednorodny kolor, powiększony rozmiar). Znamię może również swędzieć, krwawić lub być zaczerwienione. Kancerogenezie towarzyszyć może również powiększenie okolicznych węzłów chłonnych w regionie rozwoju czerniaka. Wczesna postać czerniaka najczęściej charakteryzuje się płaskimi, wielobarwnymi zmianami, natomiast w postaci zaawansowanej często zmiana jest uwypuklona, owrzodziła, z sączącym się krwisto-surowicznym płynem [34, 48].

Czerniak błon śluzowych najczęściej zlokalizowany jest w obrębie głowy i szyi, przewodu pokarmowego lub narządów moczowo-płciowych. Około 20% czerniaków błon śluzowych ma charakter wieloogniskowy, podczas gdy cecha ta dotyczy mniej niż 5% czerniaków skóry. Bezbarwne zmiany dotyczą 40% czerniaków błon śluzowych i mniej niż 10% czerniaków skóry [7].

W przypadku zaawansowanego czerniaka skóry wystąpieniu przerzutów towarzyszą objawy właściwe dla ich lokalizacji. Ze względu na fakt, że rozsiew czerniaka najczęściej dotyczy węzłów chłonnych, płuc, wątroby, kości, brzucha oraz mózgu objawy metastazy mogą obejmować m.in.:

- twarde lub powiększone węzły chłonne,
- twarde guzki na skórze,
- uczucie zmęczenia lub złego samopoczucia,
- niewyjaśniona utrata wagi,
- żółtaczka,
- ból brzucha,
- wodobrzusze [59, 60].

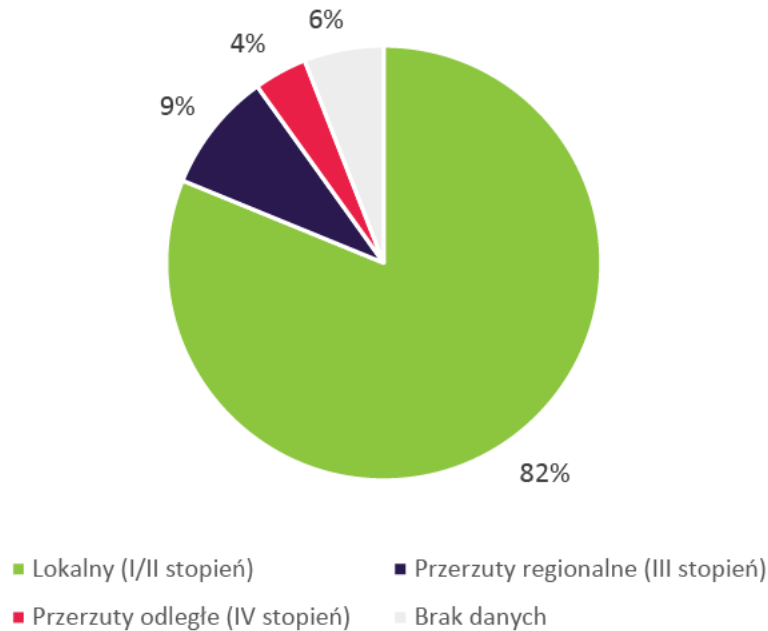
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Pod względem stadium zaawansowania zdecydowaną większość przypadków czerniaka skóry stanowią nowotwory lokalne, bez przerzutów (82%). Czerniak w III i IV stopniu zaawansowania stanowi odpowiednio 9% i 4% przypadków (Wykres 6) [8].

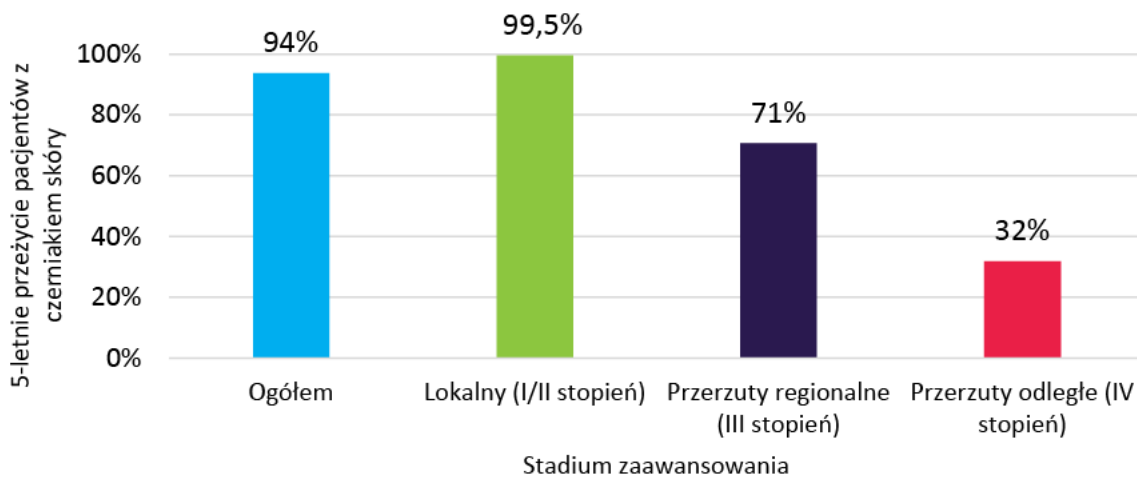
Jak wskazują dane z lat 2012–2018 zebrane przez SEER, wskaźnik 5-letniego przeżycia z czerniakiem skóry dla wszystkich stadiów zaawansowania ogółem wynosi niemal 94%. Najniższe wartości tego wskaźnika dotyczą pacjentów z obecnością przerzutów odległych i wynoszą jedynie 32% (Wykres 7). Bardzo wysokim prawdopodobieństwem wieloletniego przeżycia cechują się pacjenci bez przerzutów, natomiast w przypadku przerzutów regionalnych odsetek osób przeżywających 10 lat wynosi około 58%, a przy obecnych przerzutach odległych około 22% (Wykres 8) [8].

W przypadku czerniaka błon śluzowych 5-letnie przeżycie wynosi około 20% – jest to związane z zazwyczaj dość późnym rozpoznaniem choroby oraz tendencją tych zmian do nawrotów miejscowych i przerzutów odległych [61].

Wykres 6.
Stadium zaawansowania czerniaka skóry (ICD-10: C43) w momencie diagnozy (SEER, 2012-2018) [8]

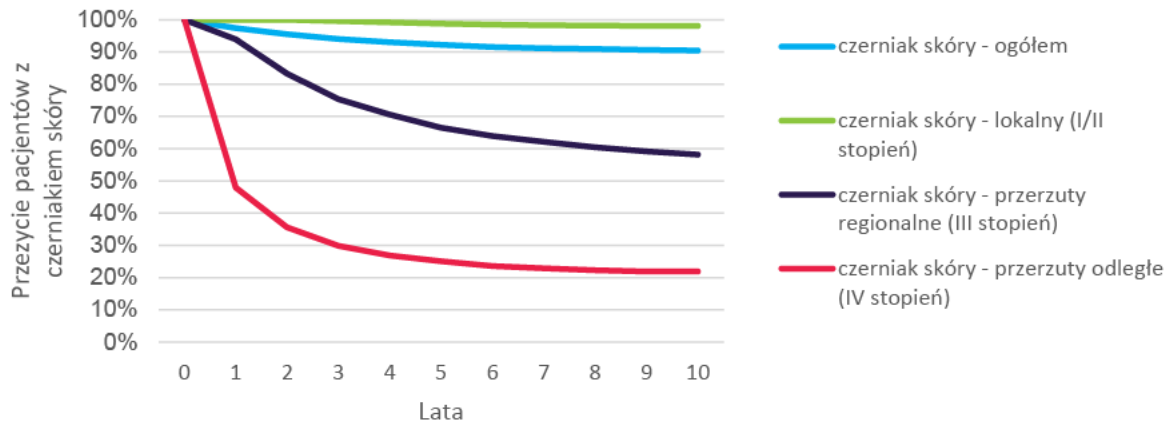


Wykres 7.
Odsetki 5-letnich przeżyć dla czerniaka skóry (ICD-10: C43) w zależności od stadium zaawansowania (SEER, 2012-2018) [8]



Wykres 8.

Odsetki przeżyć wieloletnich u pacjentów z czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w zależności od stadium zaawansowania (SEER, 2000-2018) [8]



Rokowanie pacjentów ze zlokalizowanym miejscowo czerniakiem skóry uzależnione jest od grubości, umiejscowienia i wyglądu zmiany oraz obecności przerzutów do węzłów chłonnych i/lub innych organów. Czerniaki błon śluzowych stanowią niewielki odsetek czerniaków, jednak charakteryzują się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Także obecność owrzodzenia oraz sączącego się krwisto-surowiczego płynu stanowi czynnik pogarszający rokowanie. W chorobie przerzutowej istotne znaczenie dla rokowania mają lokalizacja przerzutów, stan sprawności i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w surowicy. Najgorzej rokują pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz z podwyższonym poziomem LDH. Inne czynniki kliniczne i patologiczne, takie jak płeć czy unaczynienie zmiany pierwotnej pozostają dyskusyjne [7, 48, 59, 62, 63].

Rysunek 6.

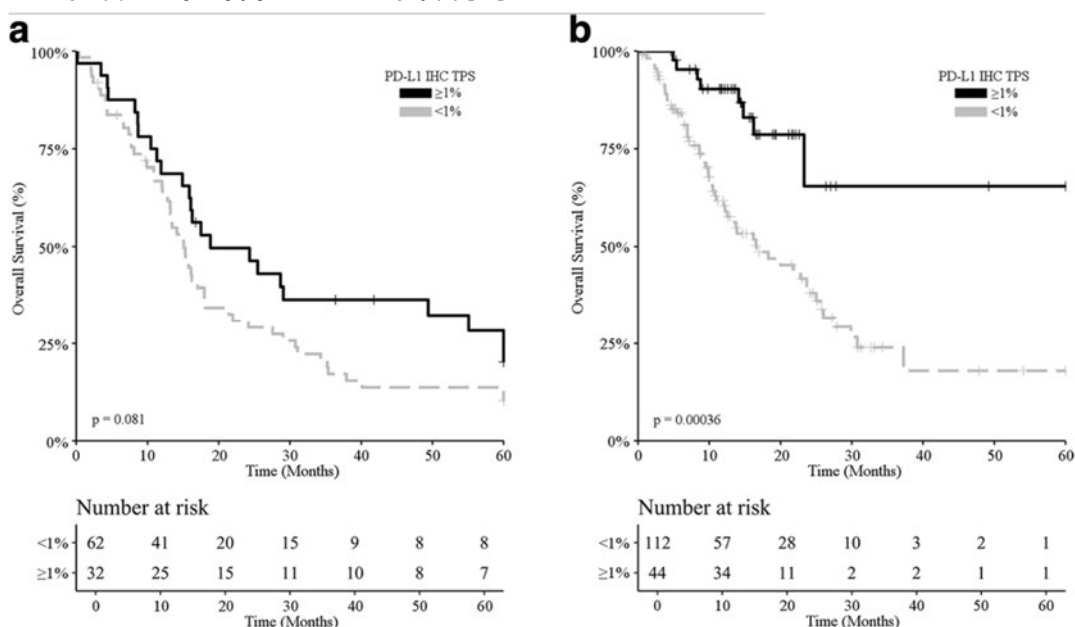
Czynniki prognostyczne terapii czerniaka [7]



Wpływ poziomu ekspresji PD-L1 na rokowanie pacjentów był przedmiotem wielu badań klinicznych, jednak ich wyniki wciąż pozostają niejednoznaczne. Metaanaliza sieciowa 13 badań pro- i retrospektywnych, do których włączono łącznie 1 062 pacjentów z czerniakiem, niezależnie od stadium zaawansowania, wykazała brak korelacji pomiędzy poziomem ekspresji PD-L1, a przeżyciem całkowitym ($p = 0,781$) i przeżyciem wolnym od progresji ($p = 0,535$) [57]. Z kolei wyniki retrospektywnej analizy 300 chorych wskazują na brak związku pomiędzy poziomem ekspresji PD-L1, a przeżyciem całkowitym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy nie otrzymali immunoterapii (dane historyczne sprzed rejestracji immunoterapii we wskazaniu dla czerniaka, $p = 0,081$). Wśród pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię (ipilimumab ± niwolumab, pembrolizumab, niwolumab) poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ korelował z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z grupą chorych z PD-L1 $< 1\%$ ($p = 0,00036$, Wykres 9) [16].

Wykres 9.

Analiza przeżycia całkowitego chorych na czerniaka na podstawie poziomu ekspresji PD-L1 – pacjenci nie otrzymujący immunoterapii (a) i otrzymujący immunoterapię (b) [16]



IHC – immunohistochemia (*ang. immunohistochemistry*), TPS – odsetek komórek nowotworowych (*ang. tumor proportion score*)

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

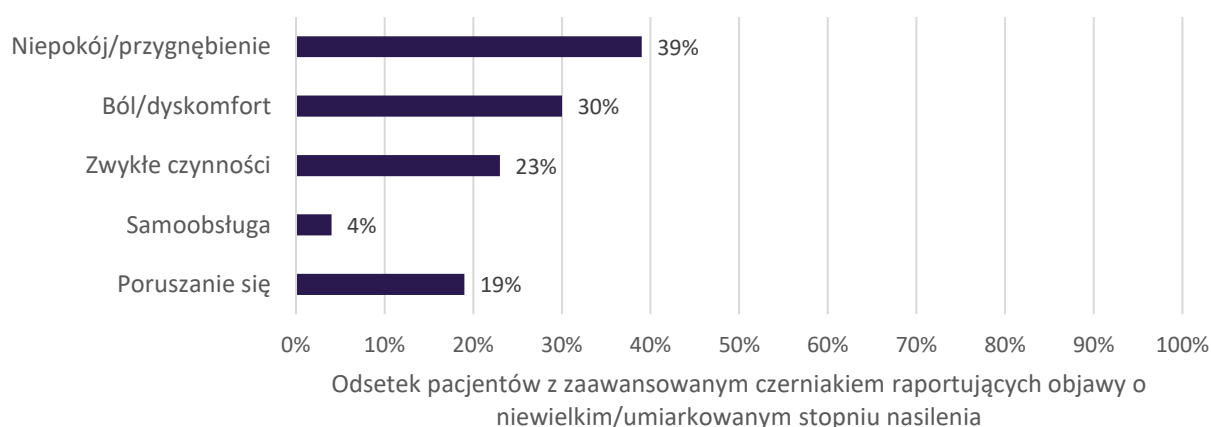
WPŁYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Ze względu na fakt, że zdecydowana większość przypadków czerniaka skóry diagnozowana jest na wczesnym etapie, który nie daje uogólnionych objawów wpływających na codzienne funkcjonowanie jak również nie wymaga wyczerpującego leczenia systemowego, można uznać, że w porównaniu do innych chorób nowotworowych pacjenci wykazują mniejsze pogorszenie jakości życia oraz obciążenie chorobą we wczesnych stadiach rozwoju [64]. Biorąc jednak pod uwagę agresywny charakter zmiany, w przypadku zaawansowanego czerniaka wśród objawów wpływających na jakość życia pojawić się mogą m.in. poczucie zmęczenia, objawy grypopodobne oraz problemy żołądkowo-jelitowe [65].

Wraz z rozwojem immunoterapii rokowanie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem uległo pewnej poprawie, podobnie jak poziom jakości ich życia. Znaczna część chorych, nawet z przerzutami, jest w dość dobrej kondycji i może prowadzić normalne życie, pomimo regularnego zgłaszania się do ośrodka prowadzącego leczenie [66]. Badanie ankietowe przeprowadzone w USA wśród 90 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy przeżyli co najmniej rok po immunoterapii wykazało, że najczęściej raportowanymi objawami były zmęczenie (28%), problemy ze snem (12%), bóle stawów (17%) i mięśni (12%). Wyniki badania jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L wskazują, że pomimo ogólnego bardzo dobrego wyniku, prawie 40% chorych raportowało niepokój/przygnębienie, a 30% ból/dyskomfort. Objawy te jednak charakteryzowały się niewielkim lub umiarkowanym stopniem nasilenia (Wykres 10) [67].

Wykres 10.

Jakość życia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy przeżyli ≥ 1 rok po immunoterapii (mierzona kwestionariuszem EQ-5D-3L) [67]

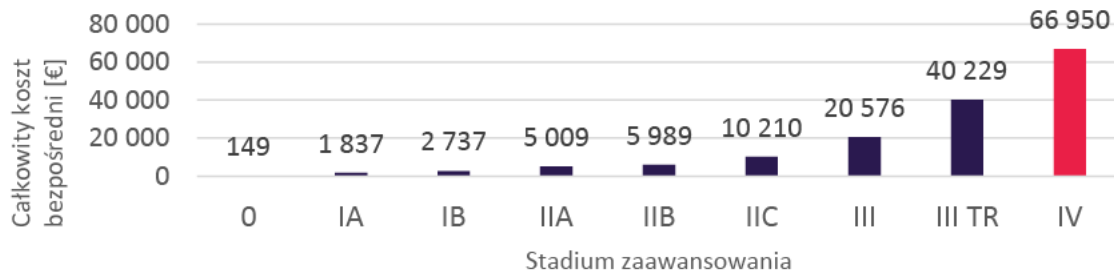


OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Koszty bezpośrednie

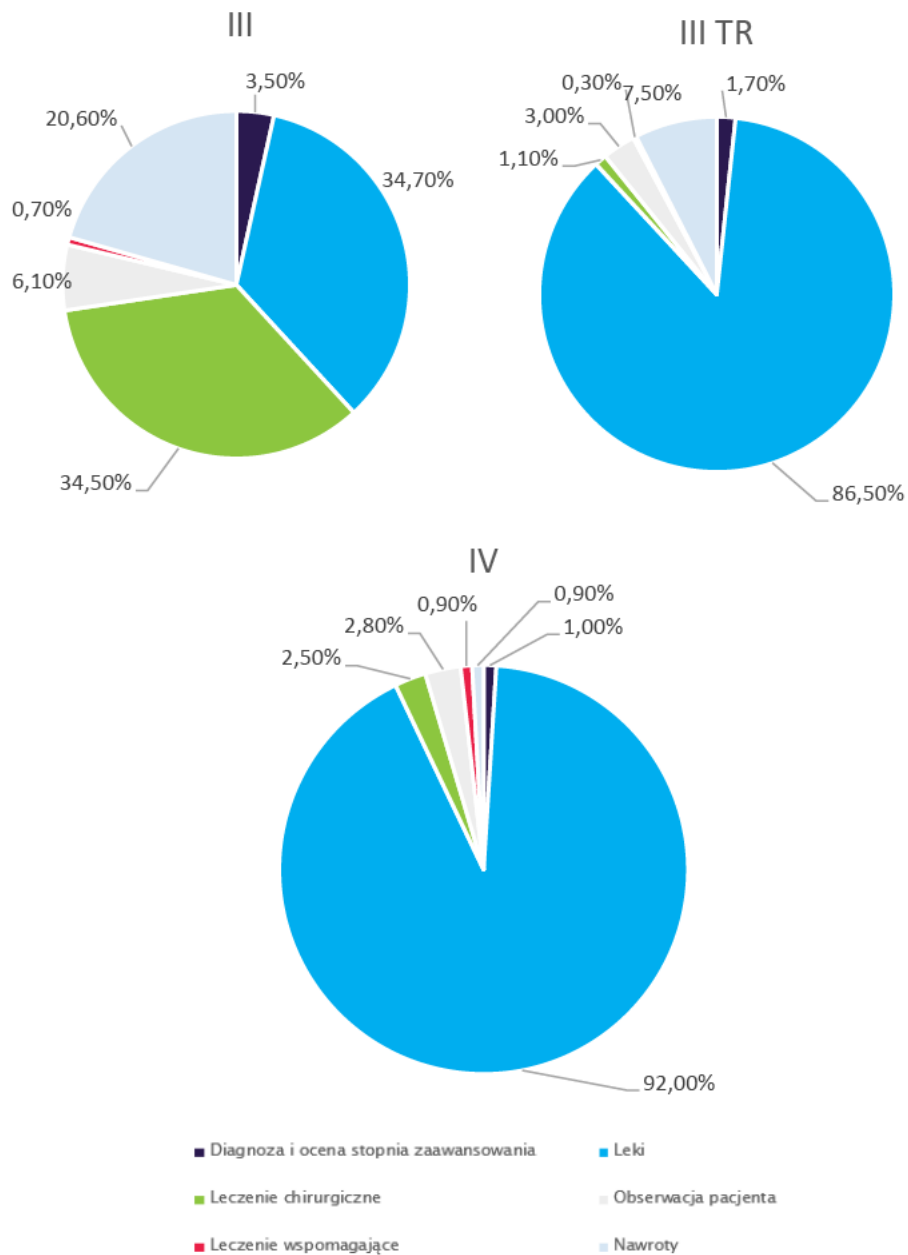
Bezpośrednie koszty terapii czerniaka różnią się w zależności od stopnia zaawansowania choroby, etapu diagnozy czy zastosowanego leczenia. Na całkowity koszt terapii składają się procedury związane z diagnozą i oceną stopnia zaawansowania, leczenie chirurgiczne, leki oraz obserwacja pacjenta. Przeprowadzona w 2017 roku we Włoszech analiza kosztów bezpośrednich związanych z czerniakiem wykazała, że całkowite koszty wahają się od 149 € do 66 950 € i są najwyższe u chorych w stadium zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV, Wykres 11). Wśród chorych z czerniakiem w stadium IV oraz III z przerzutami in transit, tj. zlokalizowanymi pomiędzy ogniskiem pierwotnym czerniaka, a węzłem chłonnyim znaczącą część kosztów bezpośrednich, ponad 85%, stanowią leki (Wykres 12). Na wcześniejszych etapach rozwoju choroby koszty dotyczą głównie leczenia chirurgicznego. W przypadku czerniaka koszty pośrednie znacząco przewyższają koszty bezpośrednie [68–70].

Wykres 11.
Koszty bezpośrednie związane z czerniakiem w zależności od stadium zaawansowania choroby (Włochy, 2017) [71]



TR – przerzuty *in-transit* (zlokalizowane pomiędzy ogniskiem pierwotnym czerniaka, a węzłem chłonny)

Wykres 12.
Rodzaje kosztów bezpośrednich związanych z czerniakiem w stadium III i IV (Włochy, 2017) [71]



TR – przerzuty *in-transit* (zlokalizowane pomiędzy ogniskiem pierwotnym czerniaka, a węzłem chłonny)

Koszty pośrednie

Obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu choroby dotyczy nie tylko kosztów terapii, ale również kosztów utraconej produktywności ze względu na przedwczesny zgon i absencję chorobową. Przeprowadzona w 2015 roku analiza zgonów z przyczyn onkologicznych w Europie na podstawie danych z 2008 roku wykazała, że spośród wszystkich nowotworów złośliwych najwyższą wartość kosztów utraconej produktywności w przeliczeniu na jeden przedwczesny zgon generował czerniak skóry (312 798 euro, średni koszt dla wszystkich nowotworów złośliwych wynosił 219 241 euro) [72].

Polskie dane dotyczące utraconej produktywności pochodzą z bazy Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Zgodnie z opublikowanymi informacjami z powodu czerniaka skóry tylko w 2022 roku wydano prawie 7 tys. zaświadczeń dotyczących absencji chorobowej (14 miejsce wśród nowotworów) na ponad 100 tys. dni (9 miejsce wśród nowotworów, Tabela 11). Dla porównania najwięcej zaświadczeń dotyczących absencji chorobowej wydano dla: nowotworu sutka (1 313 504 zaświadczeń), nowotworu gruczołu krokowego (449 985 zaświadczeń) oraz nowotworu oskrzela i płuca (323 216 zaświadczeń) [73].

Przeprowadzona w 2020 roku analiza na podstawie danych ZUS z 2018 roku wykazała, że szacowane roczne koszty pośrednie (związane z niewykorzystaniem lub utratą kapitału ludzkiego z powodu choroby) wynikające z absencji chorobowej oraz przedwczesnej śmiertelności z powodu czerniaka skóry wynosiły około 380 mln zł bez dyskontowania. Po uwzględnieniu dyskontowania, czyli mniejszej wartości bieżącej przyszłych kosztów, standardowo stopą 5% rocznie oszacowania zmniejszają się do 250 mln. W przeliczeniu na jedną chorą osobę był to koszt 103 tys. zł bez dyskontowania lub 68 tys. zł z dyskontowaniem [74].

Tabela 11.
Świadczenia ZUS wydane z powodu czerniaka skóry w latach 2020–2022 [73]

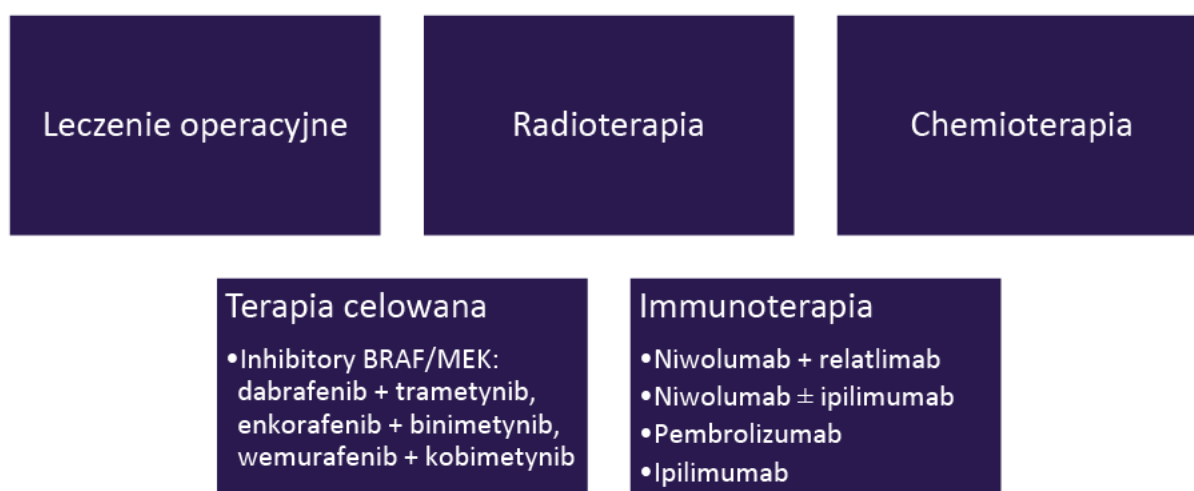
Rodzaj świadczenia ZUS		Czerniak skóry (C43)			
		2020	2021	2022	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	6 021	6 437	6 981	
	Liczba dni absencji chorobowej	105 059	100 910	100 181	
Orzeczenia rentowe	Pierwszorazowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	16	23	24
		Całkowita niezdolność do pracy	75	79	73
		Częściowa niezdolność do pracy	16	8	16
		Łącznie	107	110	113
	Ponowne	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	36	35	36
		Całkowita niezdolność do pracy	87	80	99
		Częściowa niezdolność do pracy	58	60	42
		Łącznie	181	175	177
Świadczenia rehabilitacyjne	Pierwszorazowe	142	128	127	
	Ponowne	61	65	79	

ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych

2.8. Postępowanie terapeutyczne

W postępowaniu terapeutycznym ogniska pierwotnego czerniaka skóry zastosowanie mają zabiegi chirurgiczne, natomiast przy obecności zmian przerzutowych leczenie obejmuje również radioterapię, chemioterapię (uzupełniającą lub paliatywną), terapię celowaną oraz immunoterapię, a wybór odpowiedniej metody uzależniony jest od stadium zaawansowania nowotworu, obecności markerów nowotworowych (np. mutacje), lokalizacji zmiany i ewentualnych przerzutów oraz ogólnego stanu chorego [7, 11, 12, 48].

Rysunek 7.
Dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z czerniakiem



LECZENIE OPERACYJNE

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka skóry polega na doszczętnym (z odpowiednimi marginesami) chirurgicznym wycięciu blizny pozostałej po wykonanej do celów diagnostycznych biopsji wycinającej zmiany barwnikowe. W celu oceny obecności ewentualnych mikroprzerzutów w węzłach chłonnych przeprowadzana jest biopsja węzła wartowniczego, a wszystkie pobrane węzły poddawane są badaniu patomorfologicznemu. Przy stwierdzeniu obecności przerzutów w węzłach wartowniczych preferowane jest obserwowanie chorego pod kontrolą badań ultrasonograficznych sływu chłonnego przeprowadzanych co 3–4 miesiące, ale opcjonalnie możliwe jest rozważenie radykalnej limfadenektomii, ponieważ w około 20% przypadków przerzuty występują również w pozostałych węzłach chłonnych [7]. W przypadku choroby w stadium rozsiewu przy stwierdzeniu izolowanych ognisk przerzutowych (np. do płuc), w miarę możliwości wykonywana jest chirurgiczna resekcja zmian [7].

RADIOTERAPIA

Radioterapia znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu paliatywnym zmian pierwotnych i przerzutowych o charakterze bolesnym lub krwawiącym, nieoperacyjnym oraz niepoddającym się leczeniu systemowemu. Radioterapia uzupełniająca może być również wdrożona po leczeniu

chirurgicznym czerniaka o dużym ryzyku, np. w przypadku czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami [7].

CHEMIOTERAPIA

Ze względu na około 20% stopień odpowiedzi na chemioterapię w czerniaku, stosuje się ją jako leczenie paliatywne w celu złagodzenia objawów nowotworu. Jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku chemioterapeutykiem jest dakarbazyna. Wśród innych leków cytotoksycznych, które były stosowane w terapii czerniaka skóry w monoterapii lub schematach wielolekowych wymienić można m.in. paklitaksel, karboplatynę, cisplatynę oraz winblastynę [7, 11, 33].

Obecnie w związku z postępowaniem w zakresie leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu III i IV zastosowanie mają przede wszystkim immunoterapia i terapie celowane wykazujące lepsze wyniki przeżycia w porównaniu do chemioterapii [12].

TERAPIA CELOWANA

W przypadku obecności mutacji BRAF V600 w czerniaku skóry stopnia III i IV zastosowanie mają terapie ukierunkowane na kinazy BRAF i MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib), których celem jest przerwanie szlaku MAPK i obniżenie proliferacji komórek nowotworowych. Terapia skojarzona z wykorzystaniem inhibitorów BRAF i MEK wykazuje odpowiedź u około 70% pacjentów [7, 12, 33].

IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia w czerniakach skóry polega głównie na zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych:

- PD-1 (ang. *programmed death receptor-1*), którego połączenie z ligandem (PD-L1) zmniejsza proliferację i wytwarzanie cytokin przez limfocyty T w tkankach obwodowych,
- CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), działający głównie w fazie aktywacji limfocytów T w obrębie węzłów chłonnych i zmniejszający ich aktywność [75].

Inhibitory punktów kontrolnych można stosować w monoterapii (niwolumab, pembrolizumab) lub w terapii skojarzonej obejmującej niwolumabu dodany do ipilimumabu [7].

Leczenie skojarzone niwolumabem i ipilimumabem charakteryzuje się wysoką skutecznością, jednak terapia ta posiada cięższy i bardziej obciążający pacjenta profil bezpieczeństwa w porównaniu z monoterapią, która z kolei wśród chorych z ekspresją PD-L1<1% może nie zapewniać optymalnej skuteczności. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3–4. raportowano u 11% i 17–33% chorych leczonych odpowiednio niwolumabem lub pembrolizumabem, podczas gdy wśród leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, tego typu zdarzenia odnotowano u 48–59% chorych [19–28].

W randomizowanych badaniach klinicznych dla immunoterapii mediany przeżycia całkowitego dla chorych z PD-L1 <1% były krótsze niż w populacji PD-L1 ≥1% niezależnie od rodzaju zastosowanej immunoterapii. W przypadku stosowania leczenia skojarzonego (niwolumabem i ipilimumabem) mediana przeżycia całkowitego wynosiła 61,4 mies. w grupie PD-L1 <1%, natomiast a w grupie PD-L1 ≥1% nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana równa jest 57,5 mies. W przypadku monoterapii pembrolizumabem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 17,2 mies. w grupie PD-L1 <1% i dwukrotnie więcej w grupie PD-L1 ≥1% (35,6 mies.). Z kolei wśród leczonych niwolumabem w monoterapii mediana przeżycia całkowitego wynosiła 23,5 mies. w grupie PD-L1 <1%, a w grupie PD-L1 ≥1% nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 mies. [19, 20].

Podstawę immunoterapii czerniaka stanowią przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Ze względu na bardzo obciążający pacjenta profil bezpieczeństwa ww. terapii dwulekowej poszukiwano nowych cząsteczek, które w połączeniu z przeciwciałem anti-PD-1 mogą stanowić skuteczną i zarazem bezpieczną terapię stosowaną u pacjentów z czerniakiem z ekspresją PD-L1 <1%.

Nowy cel immunoterapii reprezentuje białko genu aktywacji limfocytów (LAG-3, *ang. lymphocyte-activation gene 3*) uczestniczące w hamowaniu aktywacji limfocytów T i wydzielania cytokin, stanowiące kolejny z punktów kontrolnych układu immunologicznego. Zaobserwowano, że komórki nowotworowe wytwarzają cytokiny immunosupresyjne, które hamują odpowiedź przeciwnowotworową pochodzącą od LAG-3. Dodatkowo poprzez ekspresję na swojej powierzchni receptorów dla LAG-3, komórki nowotworowe wiążą do swojej powierzchni limfocyty T, co powoduje ograniczenie ich aktywacji i proliferacji, skutkując ostatecznie wyczerpaniem tych komórek i osłabieniem odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym [76–79]. Co istotne, cząsteczki LAG-3 i PD-1 mogą ulegać koekspresji na limfocytach naciekających nowotwór, przyczyniając się do zahamowania odpowiedzi immunologicznej [80].

Wobec powyższego zaobserwowano, że jednoczesne zastosowanie w formie preparatu złożonego (*ang. fixed-dose combination*) **niwolumabu oraz relatlimabu** (produkt leczniczy Opdualag®) w celu zahamowania aktywności odpowiednio receptorów LAG-3 i PD-1 wykazuje synergistyczne działanie przeciwnowotworowe. W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że połączenie niwolumabu i relatlimabu powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. Zablokowanie receptorów LAG-3 przez relatlimab potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1 spowodowanej niwolumabem, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji (Rysunek 9) [29–31, 81].

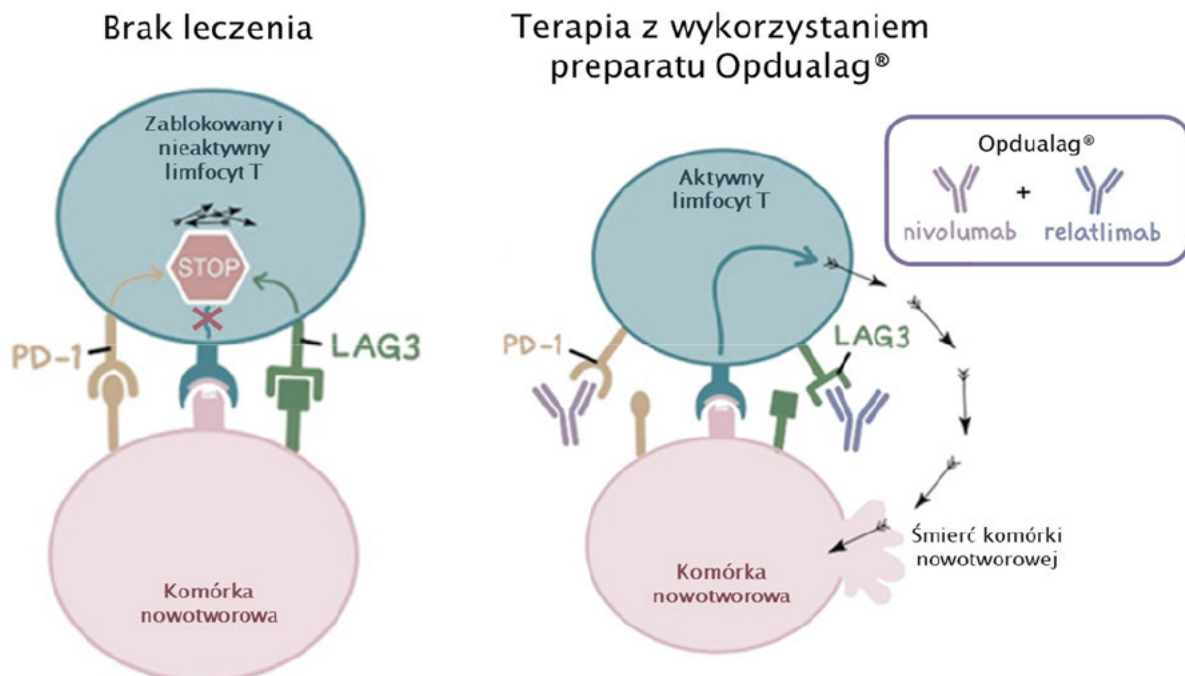
W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy RELATIVITY-047 wykazano, że połączenie niwolumabu i relatlimabu charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. W tej grupie chorych stosowanie preparatu złożonego wiązało się z istotną statystycznie poprawą ogólnej odpowiedzi na leczenie w (36% vs 24%). **Opdualag® stanowi innowacyjną terapię łączącą dwie cząsteczki o różnym mechanizmie działania, co zwiększa szanse na powodzenie**

leczenia, jednocześnie zachowując akceptowalny profil bezpieczeństwa. Warto także podkreślić, że terapia ta podawana jest w postaci jednego wlewu, w przeciwieństwie do leczenia skojarzonego niwolumabem z ipilimumabem, złożonym z dwóch odrębnych preparatów [21, 31].

Rysunek 8. Immunoterapia czerniaka – wskazania rejestracyjne w EMA [9, 10, 31, 82]

Niwolumab i relatlimab	Niwolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab
<ul style="list-style-type: none"> leczenie pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem - leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych 	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii - leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem 	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii - leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat w skojarzeniu z niwolumabem - leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych

Rysunek 9. Mechanizm działania niwolumabu i relatlimabu jako terapii przeciwnowotworowej



Źródło grafiki: [83]
 LAG-3 – gen aktywacji limfocytów (ang. lymphocyte-activation gene 3)
 PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)

2.9. Ocena skuteczności leczenia

CELE TERAPEUTYCZNE I OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, jak również odnoszące się do bezpieczeństwa terapii.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu),
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu),
- DFS (*disease-free survival*) – przeżycie wolne od choroby (czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu),
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie),
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, spełnienia kryteriów pomiaru CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby) [84, 85].

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby,
- DCR (*disease control rate*) – kontrolę choroby, definiowaną jako CR lub PR lub SD [84, 85].

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (RELATIVITY-047) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1. [21, 86].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii MS stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, *ang. adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjentki lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjentki, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe.

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Ostatnia wersja kryteriów CTCAE v 5.0, używana również w badaniu RELATIVITY-047, pochodzi z 2017 roku [87].

Do oceny jakości życia pacjentów z czerniakiem mogą być wykorzystywane różne kwestionariusze i narzędzia. W przypadku badania RELATIVITY-047 jakość życia oceniano z użyciem:

- kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – czerniaka (FACT-M, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma*) – ocenia stan fizyczny, społeczny, emocjonalny i funkcjonalny; wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta [88],
- kwestionariusza oceny jakości życia 5D-3L (EQ-5D-3L, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire 5D-3L*) – ocenia poruszanie się, samoobsługę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie; wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta [89].

OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie badań klinicznych, szczególnie tych związanych z terapią nowotworów złośliwych, jest przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS posiada wiele zalet, cechuje się wysoką istotnością kliniczną, obiektywnością oraz prostotą pomiaru. Jednakże ma również znaczące ograniczenia, ponieważ w badaniach klinicznych generuje potrzebę odpowiednio długiego okresu obserwacji oraz konieczność włączenia dużej liczby pacjentów do badania. Poza tym na OS mają wpływ kolejno stosowane linie terapii, jak również zmiana terapii w trakcie badania, jeżeli nastąpi progresja (procedura *cross-over*). W związku z powyższym istnieje potrzeba znalezienia zastępczych punktów końcowych (surogatów), które wykazywałyby silną korelację z OS oraz dawały możliwość uzyskania wyników w krótszym czasie obserwacji [90].

W ocenie badań nad czerniakiem zastępczymi punktami końcowymi może być przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*, czyli czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu choroby z jakiegokolwiek przyczyny), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*, czyli odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) czy kontrola choroby (DCR, ang. *disease control rate*, czyli odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby).

W związku z powyższym poszukiwano opracowań oceniających korelację pomiędzy OS a zastępczymi punktami końcowymi w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Zależność pomiędzy OS a ORR, DCR, PFS w badaniach dotyczących immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym

czerniakiem była przedmiotem opracowania Nie 2020. W analizie odnotowano silną korelację pomiędzy PFS a OS (Tabela 12) [91].

Według danych FDA na liście surogatów, które były podstawą do rejestracji leków w czerniaku, znalazły się: PFS, ORR i DFS [92].

Tabela 12.

Charakterystyka i wnioski z opracowania oceniającego zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach dla czerniaka

Kryterium	Szczegóły
Publikacja	Nie 2020 [91]
Cel	Analiza zależności pomiędzy OS a zastępczymi punktami końcowymi (ORR, DCR, PFS) w badaniach dotyczących immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 w leczeniu zaawansowanego czerniaka
Źródła informacji	PubMed, EMBASE, clinicaltrials.gov, Cochrane Library, strony towarzystw naukowych: ASCO (American Society of Clinical Oncology) i ESMO (European Society for Medical Oncology) Data przeszukania: czerwiec 2019
Oceniane punkty końcowe	OS, ORR, DCR, PFS
Liczba badań (liczba pacjentów)	8 RCT (4110 pacjentów)
Wnioski	Odnotowano natomiast silną korelację pomiędzy PFS a OS ($R^2 = 0,72-0,82$) Nie odnotowano silnej korelacji pomiędzy ORR a OS ($R^2 = 0,09-0,25$) oraz DCR a OS ($R^2 = 0,42-0,57$).

R^2 – współczynnik korelacji

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w zaawansowanym czerniaku przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano 9 opracowań z lat 2014–2023 zawierających zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z czerniakiem. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem poruszanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Ze względu na zakres niniejszych analiz HTA, w poniższym rozdziale szczegółowo omówiono wyłącznie zalecenia dotyczące zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka.

Tabela 13.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla czerniaka skóry

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem	2021	[7]
Wytyczne zagraniczne			
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2023	[11]
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2020 (2022)	[93]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem skóry	2019	[12]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z czerniakiem	2015	[13]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena dotycząca stosowania nivolumabu u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	2016	[94]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena dotycząca stosowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem	2016	[95]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena dotycząca stosowania ipilimumabem u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem uprzednio leczonych	2014	[96]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena dotycząca stosowania pembrolizmabu u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem uprzednio leczonych ipilimumabem	2015	[97]

CEL TERAPII I OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

Celem leczenia czerniaka jest, o ile to możliwe, uwolnienie pacjenta od choroby lub zapobieganie jej nawrotowi oraz przedłużenie przeżycia i poprawa jego jakości. U pacjentów, u których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, celem postępowania terapeutycznego jest wydłużenie przeżycia oraz poprawa jego jakości, a także łagodzenie objawów choroby [7, 11, 12].

Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem w stopniu I-III jest doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami. W przypadku obecności przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych zalecana jest limfadenektomia, czyli ich usunięcie. Systemowe leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii anty-PD-1 lub terapii celowanej (przy obecnej mutacji BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV [7, 11, 12].

PIERWSZA LINIA LECZENIA SYSTEMOWEGO ZAAWANSOWANEGO, NIEOPERACYJNEGO (III) LUB PRZERZUTOWEGO (IV) CZERNIAKA

Wybór schematu systemowego leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka, powinien być dokonywany w porozumieniu z pacjentem oraz w oparciu o informacje dotyczące:

- obecności chorób współistniejących i stanu sprawności,
- ryzyka toksyczności leczenia oraz potencjalnej tolerancji,
- obecności objawowych przerzutów do mózgu,
- biologii nowotworu (np. duże obciążenie chorobą, szybka progresja, poziom dehydrogenazy mleczanowej) [13].

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że podstawę leczenia zaawansowanego czerniaka stanowi immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu, pembrolizumabu lub skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem [7, 11, 12, 93–97]. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo potencjalnej poprawy skuteczności leczenia, stosowanie ipilimumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3–4. wg powszechnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [7]. W związku z powyższym wytyczne brytyjskie (NICE) wskazują, że terapia skojarzona niwolumabu z ipilimumabem powinna być wdrożona u pacjentów, którzy są świadomi potencjalnej toksyczności oraz ją akceptują, a także nie są obciążeni chorobami współistniejącymi lub procesami autoimmunologicznymi, które zwiększałyby ryzyko zdarzeń niepożądanych. Wytyczne praktyki klinicznej nie preferują wyboru pembrolizumabu lub niwolumabu w monoterapii i terapie te traktowane są jako równorzędne [11, 13, 93–97].

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji BRAFV600 rekomendowane jest włącznie terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib). Zgodnie z europejskimi wytycznymi praktyki

klinicznej (ESMO), u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600, u których immunoterapia uznana jest za bezpieczną, rekomendowane jest jej zastosowanie w pierwszej linii leczenia [7, 11–13, 93].

Nowa immunoterapia w formie preparatu złożonego tj. zawierająca **niwolumab** (przeciwciało anty-PD-1) oraz **relatlimab** (przeciwciało anty-LAG-3) została zarejestrowana stosunkowo niedawno, tj. we wrześniu 2022 roku przez EMA i w marcu 2022 roku przez FDA [81, 98]. Obecnie, nowa podwójna immunoterapia jest zalecana jako jeden ze schematów preferowanych przez amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej (NCCN). W przeciwieństwie do wskazania rejestracyjnego EMA, rejestracja FDA nie ogranicza tej terapii do pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1%, dopuszczając ją niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, co odzwierciedlone zostało w wytycznych NCCN, zgodnie z którymi terapia złożona niwolumabu i relatlimabu stanowi preferowany schemat leczenia, podobnie jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem, a także terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem. Terapie te traktowane są równorzędnie i posiadają tą samą kategorię rekomendacji (kategoria 1) [11].

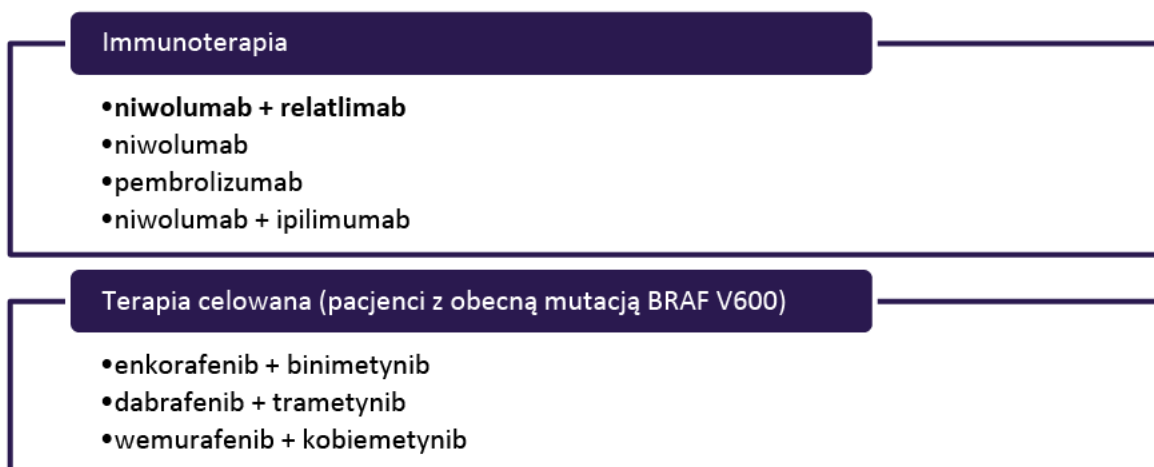
W związku z niedawną rejestracją leku (wrzesień 2020 roku), zidentyfikowane europejskie, brytyjskie i polskie wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają w swoich zaleceniach tej terapii, jednak zostały one opublikowane przed rejestracją terapii w EMA [7, 12, 13].

Ogólnie preferowanymi opcjami terapeutycznymi w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka są immunoterapie i terapie celowane, a chemioterapia jest wzmiankowana w wytycznych praktyki klinicznej wyłącznie w szczególnych przypadkach, gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana u pacjenta (Rysunek 10, Tabela 14) [7, 11, 13, 94–97].

Żadne wytyczne praktyki klinicznej nie uzależniają decyzji terapeutycznych od poziomu ekspresji PD-L1, co prawdopodobnie związane jest z faktem, iż do tej pory analiza ekspresji PD-L1 nie miała istotnego wpływu na wybór terapii. Sytuacja ta może ulec zmianie wraz z pojawieniem się terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu, która zarejestrowana jest przez EMA wyłącznie w leczeniu pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <1%. W wytycznych praktyki klinicznej PTOK, NCCN i ESMO wskazano na potrzebę dalszych badań nad oceną przydatności tego biomarkera [7, 11, 12].

Rysunek 10.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących 1. linii leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry



W wytycznych praktyki klinicznej immunoterapie traktowane są równorzędnie. Nie wskazano też optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i terapii celowanej u chorych na czerniaka z obecną mutacją BRAF V600.

Tabela 14.

Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania przez wytyczne praktyki klinicznej w 1. linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry [7, 11–13, 93, 94, 96, 97]

Terapia	PTOK 2021	NCCN 2023	ASCO 2020 (2022)	ESMO 2019	NICE 2014-2016
Immunoterapia					
Niwolumab+relatlimab	-	✓✓	-	-	-
Niwolumab	✓	✓✓	✓	✓	✓
Pembrolizumab	✓	✓✓	✓	✓	✓
Niwolumab+ipilimumab	✓	✓✓	✓	✓	✓
Pembrolizumab+ipilimumab w niskiej dawce	-	✓	-	-	-
Terapia celowana					
Enkorafenib+binimetynib	✓	✓	✓	✓	✓
Dabrafenib+trametynib	✓	✓	✓	✓	✓
Wemurafenib+kobimetynib	✓	✓	✓	✓	-
Dabrafenib	-	-	-	-	✓
Trametynib	-	-	-	✓	-
Wemurafenib	-	-	-	-	✓
Chemioterapia*					
Dakarbazyne	✓	-	-	✓	✓
Temozolomid	-	-	-	✓	-

✓ – schemat zalecany; ✓✓ – schemat preferowany (wyłącznie wytyczne NCCN)

*Ogólnie preferowanymi opcjami terapeutycznymi są immunoterapie i terapie celowane, chemioterapia jest wzmiankowana w wytycznych praktyki klinicznej wyłącznie w szczególnych przypadkach, gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana u pacjenta.

4. Finansowanie terapii

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Wśród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej metod leczenia czerniaka refundowane w Polsce produkty lecznicze obejmują immunoterapię, terapię celowaną i chemioterapię (Tabela 15) [14].

Od 2021 roku osoby z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III stopień) lub przerzutowym (IV stopień) czerniakiem obowiązują ujednoczony program lekowy B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” (Tabela 16), stanowiący połączenie funkcjonujących wcześniej trzech niezależnych programów lekowych [14, 99]. W ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” refundowane są następujące terapie:

- w leczeniu uzupełniającym:
 - niwolumab w monoterapii,
 - pembrolizumab w monoterapii,
 - dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem – u chorych z obecną mutacją BRAF V600,
- w 1. linii leczenia:
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,
- od 1. linii leczenia:
 - niwolumab w monoterapii,
 - pembrolizumab w monoterapii,
 - dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem lub enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem – u chorych z obecną mutacją BRAF V600 (Tabela 16) [14].

Dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III stopień) lub przerzutowym (IV stopień) czerniakiem w 1. linii leczenia finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.59 są poniższe terapie:

- **niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii,**
- **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,**
- **dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem lub enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem – wyłącznie u chorych z obecną mutacją BRAF V600 [14].**

Ponadto spośród zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej chemioterapii, w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry refundowana jest dakarbazyna, jednak zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowana jest ona wyłącznie w szczególnych przypadkach, gdy żadna z innych metod leczenia nie może być zastosowana u pacjenta [7, 11, 13, 14, 94–97].

Tabela 15.
Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu czerniaka skóry [14, 100, 101]

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
Substancje zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej						
Binimetynib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Mektovi	Tabletki powlekane / 15 mg	Rpz	Bezpłatny
Dabrafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Tafinlar	Kapsułki twarde / 50, 75 mg	Rpz	Bezpłatny
Enkorafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Braftovi	Kapsułki twarde / 50, 75 mg	Rpz	Bezpłatny
Kobimetynib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Cotellic	Tabletki powlekane / 20 mg	Rpz	Bezpłatny
Trametynib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Mekinist	Tabletki powlekane / 0,5, 2 mg	Rpz	Bezpłatny
Wemurafenib	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) z mutacją BRAF V600 (B.59)	Zelboraf	Tabletki powlekane / 240 mg	Rpz	Bezpłatny
Ipilimumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Yervoy	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) / 5 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Niwolumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Opdivo	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Pembrolizumab	TAK	Czerniak nieresekcyjny (III) lub przerzutowy (IV) w (B.59)	Keytruda	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 25 mg/ml	Rpz	Bezpłatny
Niwolumab+relatlimab	TAK	NIE	-	-	bd	100%
Dakarbazyne	TAK	Czerniak skóry (C.16)	Detimedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji / 100, 200, 500, 1 000 mg	Rp	Bezpłatny
Temozolomid	NIE	NIE	-	-	Rp/Rpz	100%
Inne refundowane substancje w warunkach polskich						
Bleomycyna	NIE	Czerniak skóry (C.3)	Bleomedac	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 15 000 UI/fiolkę	Lz	Bezpłatny
Cisplatyna	NIE	Czerniak skóry (C.11)	Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rpz	Bezpłatny

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
			Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Cyklofosfamid	NIE	Czerniak skóry (C.13)	Endoxan	Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / 200, 1 000 mg	Lz	Bezpłatny
				Tabletki drażowane / 50 mg	Rp	Bezpłatny
Doksorubicyna	NIE	Czerniak skóry (C.20)	Atriblastina PFS	Roztwór do wstrzykiwań / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Doxorubicin - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10, 50, 100, 200 mg	Rp	Bezpłatny
			Doxorubicinum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Etopozyd	NIE	Czerniak skóry (C.24)	Etoposid - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50, 100, 200, 400 mg	Rp	Bezpłatny
			Etopozyd Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Ifosfamid	NIE	Czerniak skóry (C.31)	Holoxan	Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań / 1, 2 g	Lz	Bezpłatny
Karboplatyna	NIE	Czerniak skóry (C.6)	Carbomedac	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin - Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Carboplatin Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
			Carboplatin Pfizer	Roztwór do wstrzykiwań / 10 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Melfalan	NIE	Czerniak skóry (C.39)	Alkeran	Tabletki powlekane / 2 mg	Rp	Bezpłatny
Paklitaksel	NIE	Czerniak skóry (C.47)	Paclitaxel Kabi	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Paclitaxel-Ebewe	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Rp	Bezpłatny

Substancja czynna	Rejestracja	Refundacja (WLR)	Refundowane preparaty	Postać / dawka	KD	Odpłatność
			Paclitaxelum Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 6 mg/ml	Lz	Bezpłatny
Tamoksyfen	NIE	Czerniak skóry (C.52)	Tamoxifen-EGIS	Tabletki / 20 mg	Rp	Bezpłatny
Winkrystyna	NIE	Czerniak skóry (C.61)	Vincristine Teva	Roztwór do wstrzykiwań / 1 mg/ml	Rp	Bezpłatny
Winorelbina	NIE	Czerniak skóry (C.63)	Navelbine	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
				Kapsułki miękkie / 20, 30 mg	Rp	Bezpłatny
			Navirel	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Neocitec	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Vinorelbine Accord	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Rp	Bezpłatny
			Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Kapsułki miękkie / 20, 30, 80 mg	Rp	Bezpłatny

KD – kategoria dostępności. Kolorem zielonym oznaczono rejestrację i/lub refundację w czerniaku skóry, a czerwonym brak rejestracji i/lub refundacji.

Tabela 16.

Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [14]

Substancja czynna	Leczenie uzupełniające	Leczenie systemowe zaawansowanej choroby
Niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Niwolumab + ipilimumab^a	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry stan sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Dabrafenib + trametynib	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie czerniaka skóry w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1mm, IIIB, IIIC lub IIID, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz potwierdzenie mutacji BRAF V600 brak stosowania wcześniejszych terapii systemowych w leczeniu czerniaka stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Enkorafenib + binimetynib	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań
Wemurafenib + kobimetynib	<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry potwierdzenie mutacji BRAF V600 stan sprawności wg kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w stopniu 0-1 brak przeciwwskazań

a) Refundacja wyłącznie w 1. linii leczenia.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem preparatu złożonego niwolumabu z relatlimabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemiec (IQWiG), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) oraz Francji (HAS).

Australijska agencja wydała negatywną rekomendację odnośnie do finansowania terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w populacji uprzednio nieleczonych inhibitorem anty-PD-1 chorych z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1. Jako uzasadnienie decyzji podano niską potrzebę kliniczną dla ocenianej terapii, a także wskazano na dostępność innych opcji terapeutycznych takich jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Zdaniem agencji szacowany finansowy wpływ terapii złożonej niwolumabu oraz relatlimabu jest wysoki i niepewny. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie nie było ograniczone do populacji z ekspresją PD-L1 <1%, która zgodnie z wynikami randomizowanego badania klinicznego, doświadcza najwyższej korzyści klinicznej z terapii złożonej niwolumabu z relatlimabem [102]. Leczenie to jest przedmiotem ponownej oceny PBAC, a kolejna decyzja rekomendacyjna zostanie podjęta podczas spotkania agencji w marcu 2023 roku [103].

Brytyjska agencja jest w trakcie oceny zasadności finansowania terapii złożonej niwolumabu i relatlimabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od ekspresji PD-L1. Publikacja rekomendacji planowana jest na 13 grudnia 2023 roku [104].

W przeciwieństwie do populacji we wnioskach ocenianych przez australijską i brytyjską agencję HTA, w niniejszych analizach HTA populację docelową stanowią pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka z ekspresją PD-L1 <1%.

Tabela 17.
Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania niwolumabu i relatlimabu

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja
AOTMiT	x	x
NICE	W toku [104]	Uprzednio nieleczeni dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od ekspresji PD-L1
SMC	x	x
IQWiG	x	x
HAS	x	x
CADTH	x	x
PBAC	Negatywna [102] W toku – ponowna ocena [103]	Uprzednio nieleczeni inhibitorem anty-PD-1 chorzy z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Dostępne metody leczenia czerniaka w Polsce ewoluowały na przestrzeni ostatnich lat wraz z pojawianiem się nowych zarejestrowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. Preparaty stosowane w immunoterapii oraz terapii celowanej przed 1 września 2020 roku ujęte były w ramach 3 oddzielnych programów lekowych (B.48, B.59 oraz B.72), które w wyniku przeprowadzonej przez AOTMiT analizy oraz w oparciu o pozytywną opinię Rady Przejrzystości zostały ostatecznie połączone w jeden program lekowy (B.59, Tabela 18) [14, 105].

Biorąc pod uwagę powyższe zmiany w programach lekowych, obecnie w leczeniu pacjentów z czerniakiem najczęściej stosuje się immunoterapię z zastosowaniem niwolumabu (Tabela 19) [106]. Trzeba jednak pamiętać, że terapia niwolumabem podobnie jak pozostałymi substancjami w ramach programu lekowego obejmuje leczenie uzupełniające oraz systemowe nie tylko w linii 1. leczenia, ale i kolejnych (wyjątek: ipilimumab refundowany wyłącznie w 1. linii leczenia systemowego; enkorafenib + binimetynib i wemurafenib + kobimetynib refundowane wyłącznie w leczeniu systemowym).

Tabela 18.
Zmiany w programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [14, 105]

Numer pierwotnego programu lekowego (przed 1 września 2020 roku)	Substancja czynna	Data wprowadzenia refundacji	Aktualny program lekowy (od 1 września 2020 roku)
B.59	Ipilimumab	1 marca 2014 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii w 1. linii leczenia 31 sierpnia 2020 roku</i>	B.59 <i>Wprowadzenie jako ujednoczenie dotychczasowych programów lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka od 1 września 2020 roku</i>
		<i>Zakończenie refundacji w monoterapii w 2. linii leczenia 31 sierpnia 2021 roku</i>	
	Niwolumab*	1 lipca 2016 roku	
Pembrolizumab*	1 lipca 2016 roku		
B.48	Wemurafenib	1 marca 2013 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii 28 lutego 2017 roku</i>	
	Wemurafenib + kobimetynib	1 marca 2017 roku	
B.72	Dabrafenib	1 lipca 2015 roku <i>Zakończenie refundacji w monoterapii 28 lutego 2017 roku</i>	
	Dabrafenib + trametynib*	1 marca 2017 roku	

Numer pierwotnego programu lekowego (przed 1 września 2020 roku)	Substancja czynna	Data wprowadzenia refundacji	Aktualny program lekowy (od 1 września 2020 roku)
-	Niwolumab + ipilimumab	-	
-	Enkorafenib + binimetynib	-	

Kolorem [czarna klatka] oznaczono substancje czynne dla których zakończono refundację w monoterapii.

* Stosowanie możliwe także w formie leczenia uzupełniającego.

Tabela 19.

Liczba pacjentów biorących udział w poszczególnych programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [106]

Substancja czynna	Liczba pacjentów otrzymujących konkretny preparat					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)						
Binimetynib	-	-	-	25	222	291
Dabrafenib	0	0	0	365	585	669
Enkorafenib	-	-	-	25	222	294
Ipilimumab	93	120	173	218	344	507
Kobimetynib	0	0	0	91	80	52
Niwolumab	397	541	623	731	1 182	1 515
Pembrolizumab*	355	352	134	2	-	-
Pembrolizumab**	-	223	523	576	727	800
Trametytib	0	0	0	356	578	662
Wemurafenib	0	0	0	116	103	74
B.48 Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)						
Kobimetynib	121	181	180	152	-	-
Wemurafenib	207	210	207	178	-	-
B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10 C43)						
Dabrafenib	325	387	507	500	-	-
Trametytib	257	380	493	487	-	-

- oznacza brak świadczenia w danej uchwale

* Pembrolizumab w ramach kodu substancji czynnej 5.08.09.0000112, kod EAN 05901549325003 – postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg.

** Pembrolizumab w ramach kodu substancji czynnej 5.08.09.0000148, kod EAN 05901549325126 – postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Populacja będąca przedmiotem wniosku o refundację w Polsce jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym w Unii Europejskiej [31]. Pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowanym charakteryzuje niekorzystne rokowanie, a dostępne opcje terapeutyczne wśród chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ cechują się niewystarczającą skutecznością lub wysoką toksycznością, dlatego w tej grupie istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba zdrowotna (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Niwolumab i relatlimab (produkt leczniczy Opdualag®), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [31].

6.3. Komparator

- Niwolumab w monoterapii,
- Pembrolizumab w monoterapii,
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia czerniaka stosuje się immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii lub niwolumabem w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem [7, 11–13, 94–97]. Z kolei u chorych z obecną mutacją BRAF V600 można zastosować również terapię celowaną inhibitorami BRAF/MEK (wemurafenib i kobimetynib, dabrafenib i trametynib, enkorafenib i binimetynib). Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są refundowane w warunkach polskich w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, w ramach programu lekowego B.59 [14].

[REDACTED]

Aktualna praktyka leczenia czerniaka jest już wysoce ukształtowana, wskazując na częstsze rozpoczynanie leczenia od immunoterapii również u pacjentów z mutacją BRAF V600, gdyż ścieżka terapeutyczna zakładająca stosowanie immunoterapii w 1. linii oraz ewentualnie inhibitorów BRAF/MEK w 2. linii zapewnia lepsze skumulowane efekty niż sekwencja alternatywna, polegająca na rozpoczynaniu terapii systemowej od leczenia celowanego (inhibitory BRAF/MEK). Zostało to potwierdzone zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak również w specjalnie zaprojektowanym badaniu z randomizacją [108–112]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie opcją najskuteczniejszą w systemowym leczeniu czerniaka jest immunoterapia złożona z niwolumabu i ipilimumabu, przy czym jest ona obarczona sporą toksycznością, a więc nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do tej formy terapii. Tym niemniej wydaje się, że ze względu na największe spodziewane korzyści kliniczne będzie to nadal opcja preferowana, u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy akceptują jej toksyczność, dlatego można przyjąć, że w niewielkim stopniu będzie ona zastępowana przez schemat złożony z niwolumabu oraz relatlimabu.

Wobec powyższego głównymi opcjami, które najprawdopodobniej będą zastępowane przez relatlimab i niwolumab, jest monoimmunoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem, gdyż są to opcje o niższej skuteczności i cechujące się tylko nieznacznie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa od terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Komparatorem dla ocenianej interwencji jest zatem immunoterapia: niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem oraz pembrolizumab w monoterapii.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- uzyskanie odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

Komparatorami dla niwolumabu i relatlimabu są:

- Niwolumab w monoterapii,
- Pembrolizumab w monoterapii,
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

7.1. Niwolumab i relatlimab (preparat złożony)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XY03 [31].

MECHANIZM DZIAŁANIA:

Opdualag® jest produktem złożonym (ang. *fixed-dose combination*, FDC), składającym się z niwolumabu, inhibitora programowanej śmierci-1 (anty-PD-1) i relatlimabu, inhibitora genu aktywacji limfocytów-3 (anty-LAG-3) [31].

Wiązanie ligandów PD-1, PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T, hamuje proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. W niektórych nowotworach dochodzi do zwiększenia stężenia ligandów PD-1, a sygnalizacja za pośrednictwem tego szlaku może przyczynić się do zahamowania aktywnego nadzoru immunologicznego limfocytów T nad nowotworami. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1, blokuje interakcje z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 oraz zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej, w tym odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej, za pośrednictwem szlaku PD-1. W mysich syngenicznych modelach nowotworów zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [31].

Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami, w tym z MHC II, i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Antagonizm tego szlaku sprzyja proliferacji limfocytów T i wydzielaniu cytokin [31].

Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. W mysich syngenicznych

modelach nowotworów blokada LAG-3 potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji [31].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) [31].

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego płyn, zasadniczo pozbawiony cząstek stałych [31].

Roztwór ma pH około 5,8 i osmolalność około 310 mOsm/kg [31].

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 12 mg niwolumabu i 4 mg relatlimabu [31].

Jedna fiolka 20 ml zawiera 240 mg niwolumabu i 80 mg relatlimabu [31].

Niwolumab i relatlimab są ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), wytwarzanymi w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA [31].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Opdualag® jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% [31].

PRZECIWWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą [31].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

Terapię powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [31].

Badanie ekspresji PD-L1

Do leczenia produktem Opdualag® należy kwalifikować pacjentów na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem [31].

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg [31].

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym Opdualag® należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [31].

Dawkowanie w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL [31].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Opdualag® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut [31].

Nie wolno podawać produktu leczniczego Opdualag® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie [31].

Produkt leczniczy Opdualag® można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) [31].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Opdualag® (Tabela 23) [31].

Tabela 22.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdualag® w monoterapii [31]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, eozynofilia, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, cukrzyca, hipoglikemia ^a , zmniejszenie masy ciała, hiperurykemia, hypoalbuminemia, odwodnienie, stan splątania, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie błony naczyniowej oka, niedowidzenie, suchość oka, zwiększone łzawienie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie żył, zapalenie płuc ^b , niedrożność nosa, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, utrudnione połykanie, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, zapalenie wątroby, łysienie, rogowacenie liszajowate, reakcja nadwrażliwości na światło, suchość skóry, zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa, niewydolność nerek, białkomocz, obrzęk, zespół grypopodobny, dreszcze, zwiększenie stężenia bilirubiny ^a , hipernatremia ^a , hipermagnezemia ^a , zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, reakcja związana z wlewem dożylnym
Bardzo często (>1/10)	zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość ^a , limfocytopenia ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a , niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcie, wysypka, bielactwo, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT ^a , zwiększenie aktywności AlAT ^a , hiponatremia ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny ^a , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^a , hiperkaliemia ^a , hipokalcemia ^a , hipomagnezemia ^a , hiperkalcemia ^a , hipokaliemia ^a

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Częstości w obrębie wyników laboratoryjnych odzwierciedlają liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

b) W badaniu klinicznym zgłoszono przypadek śmiertelny.

STATUS REJESTRACYJNY:

Niwolumab i relatlimab (produkt leczniczy Opdualag®, podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał w dniu 15 września 2022 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [31].

STATUS REFUNDACYJNY:

Niwolumab i relatlimab (produkt leczniczy Opdualag®) nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych [14].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:

- Wytwórcą preparatu Opdualag® jest Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG [31].

7.2. Niwolumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01 [10].

MECHANIZM DZIAŁANIA:

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [10].

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym [10].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) [10].

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg [10].

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu:

- jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu [10].

Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA [10].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Czerniak

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

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza [10].

Leczenie uzupełniające czerniaka

Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji [10].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka urotelialnego (w tym leczenie uzupełniające), raka jelita grubego (w tym odbytnicy), płaskonabłonkowego raka przełyku, uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (szczegóły dostępne w ChPL) [10].

PRZECIWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [10].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

Terapię niwolumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [10].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem Opdivo® na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [10].

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo® wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie w ciągu 30 minut albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie w ciągu 60 minut [10].

Jeśli u pacjenta z czerniakiem jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg [10].

Dawkowanie w skojarzeniu z ipilimumabem

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

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie [10].

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Opdivo® w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu Opdivo® stosowanego w

monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [10].

Dawkowanie w innych wskazaniach i w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL [10].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Opdivo® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm. Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6) [10].

W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt Opdivo® należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry [10].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w monoterapii (Tabela 23) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii, Tabela 24 [10].

Tabela 23.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w monoterapii [10]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli, reakcja związana z wlewem dożylnym ^c , nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna) ^c , niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zapalenie płuc ^{a,c} , wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^{a,c} , ból, ból w klatce piersiowej, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia
Bardzo często (>1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia ^b , niedokrwistość (obejmuje: niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) ^b , leukopenia ^b , neutropenia ^b , małopłytkowość ^b , zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^{b,c} , hipoglikemia ^b , ból głowy, duszność ^a , kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszcżające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.), świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie), zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b) Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

c) Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

Tabela 24.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) [10]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek, eozynofilia, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, polineuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zapalenie płuc ^a , zatorowość płucna ^a , wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach, zapalenie wątroby, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka, skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a , ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, hipernatremia ^b , hipermagnezemia ^b , zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy
Bardzo często (>1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia ^b , niedokrwistość (obejmuje: niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) ^b , leukopenia ^b , neutropenia ^b , małopłytkowość ^b , niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b , ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (obejmuje: wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszcżającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszcżające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.), świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje: bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie aktywności AlAT ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiponatremia ^b , hiperkaliemia ^b , hipokaliemia ^b , hiperkalcemia ^b , hipokalcemia ^b

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b) Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

STATUS REJESTRACYJNY:

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®, podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał w dniu 19 czerwca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 23 kwietnia 2020 roku [10].

STATUS REFUNDACYJNY:

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” [14].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:

- Wytwórcą preparatu Opdivo® jest Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics, Bristol-Myers Squibb S.R.L. [101].

7.3. Ipilimumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugatyleków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX04 [9].

MECHANIZM DZIAŁANIA:

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych [9].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) [9].

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg [9].

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu:

- jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu,
- jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu [9].

Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4 (IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA [9].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Ipilimumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej [9].

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych [9].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka jelita grubego w tym odbytnicy i płaskonabłonkowego raka przełyku (szczegóły dostępne w ChPL) [9].

PRZECIWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [9].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów [9].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem Yervoy® na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [9].

Dawkowanie w monoterapii

Zalecany schemat indukcji produktem Yervoy® to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki),

jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej [9].

Dawkowanie w skojarzeniu z niwolumabem

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

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie [9].

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Yervoy® w skojarzeniu z niwolumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia [9].

Dawkowanie w innych wskazaniach i w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL [9].

Sposób podawania

Yervoy® jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Yervoy® można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu Yervoy® nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt Yervoy® należy podawać po nim, a następnie chemioterapię (jeśli dotyczy) tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry [9].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Yervoy® w monoterapii (Tabela 25). Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Yervoy® w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) przedstawiono w rozdziale poświęconym niwolumabowi (Rozdz. 7.2, Tabela 24) [9].

Tabela 25.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Yervoy® w monoterapii [9]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	posocznica ^a , zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego, ból w obrębie guza, niedokrwistość, limfopenia, małopłytkowość, neutropenia, niedoczynność przysadki mózgowej, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia, stan splątania, depresja, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, ból oka, arytmia, migotanie przedsionków, zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca, duszność, kaszel, alergiczny nieżyt nosa, krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit ^a , refluks żołądkowo przełykowy, zapalenie błon śluzowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie jamy ustnej, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk, łysienie, nocne poty, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśniowe, zapalenie stawów, niewydolność nerek ^a , dreszcze, astenia, objawy grypopodobne, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy
Bardzo często (>1/10)	zmniejszenie łaknienia, biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk, ból

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) W tym zgon.

b) Zdarzenia po wprowadzeniu do obrotu

STATUS REJESTRACYJNY:

Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®, podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał w dniu 13 lipca 2011 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 kwietnia 2016 roku [9].

STATUS REFUNDACYJNY:

Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [14].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:

- Wytwórcą preparatu Yervoy® jest Bristol-Myers Squibb S.R.L., Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics [101].

7.4. Pembrolizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02 [82].

MECHANIZM DZIAŁANIA:

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza [82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [82].

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8 [82].

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu [82].

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, *programmed cell death-1*) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego [82].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem [82].

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji [82].

Pozostałe wskazania dla stosowania pembrolizumabu obejmują niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina, raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, raka nerkowokomórkowego, nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, raka przełyku, potrójnie ujemnego raka piersi, raka endometrium, raka szyjki macicy (szczegóły dostępne w ChPL) [82].

PRZECIWWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów [82].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda® na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem [82].

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [82].

Czas trwania leczenia

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [82].

Dawkowanie w innych wskazaniach i w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL [82].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy [82].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda® w monoterapii (Tabela 25) [82].

Tabela 26.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii [82]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza), nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym), zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit), suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby), ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym), rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), bóle kończyn, zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Bardzo często (>1/10)	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych), wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okolomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

STATUS REJESTRACYJNY:

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®, podmiot odpowiedzialny Merck Sharp & Dohme B.V.) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 24 marca 2020 roku [82].

STATUS REFUNDACYJNY:

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [14].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:

- Wytwórcą preparatu Keytruda® jest Merck Sharp & Dohme B.V., Schering-Plough Labo NV [101].

8. Bibliografia

- Urban K, Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. (2021) The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017. *JAAD International* 2:98–108.
- NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SKÓRY - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Ostrowie Wielkopolskim - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-ostrow-wielkopolski/nowotwor-zlosliwy-skory> (31.8.2022).
- Raki skóry (nowotwory złośliwe skóry): przyczyny, objawy i leczenie. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/74462> (31.8.2022).
- Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. (2006) Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. *Medycyna Rodzinna* 2:45–53.
- Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Chapter 1. Epidemiology of Melanoma [w:] Ward WH, [w:] Farma JM (red.). *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* Brisbane (AU) 2017.
- Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf.
- P. Rutkowski, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM, Kalinka E, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Czarnecka AM, Kosela-Paterczyk H, Cybulska-Stopa B, Wiśniewski P, Szumera-Ciećkiewicz A, Zdzienicki M, i in. (2021) Postępowanie diagnostyczno--terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów. *Via Medica* 1:1–37.
- SEER. Melanoma of the Skin Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2010-2019. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&hdn_view=0#graphArea (30.8.2022).
- EMA. (2022) ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy> (8.9.2022).
- EMA. (2022) ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> (8.9.2022).
- NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 2.2023 — March 10, 2023. Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail> (7.9.2022).
- Michielin O, Akkooi ACJ van, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. (2019) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology* 30(12):1884–1901.
- NICE. (2015) Melanoma: assessment and management. NICE guideline. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853> (7.9.2022).
- Ministerstwo Zdrowia. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/2c9407ca-bc87-46bb-975f-27ab06247fc0>.
- Kaunitz GJ, Cottrell TR, Lilo M, Muthappan V, Esandrio J, Berry S, Xu H, Ogurtsova A, Anders RA, Fischer AH, Kraft S, Gerstenblith MR, Thompson CL, Honda K, Cuda JD, i in. (2017) Melanoma subtypes demonstrate distinct PD-L1 expression profiles. *Lab Invest* 97(9):1063–1071.
- Morrison C, Pabla S, Conroy JM, Nesline MK, Glenn ST, Dressman D, Papanicolau-Sengos A, Burgher B, Andreas J, Giamo V, Qin M, Wang Y, Lenzo FL, Omilian A, Bshara W, i in. (2018) Predicting response to checkpoint inhibitors in melanoma beyond PD-L1 and mutational burden. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 6(1):32.
- Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, Yearley JH, Kefford RF, Thompson JF, Long GV, Hersey P, Scolyer RA. (2015) PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell & Melanoma Research* 28(3):245–253.
- Schaper-Gerhardt K, Okoye S, Herbst R, Ulrich J, Terheyden P, Pföhler C, Utikal JS, Kreuter A, Mohr P, Dippel E, Satzger I, Sucker A, Schadendorf D, Ugurel S, Gutzmer R. (2018) PD-L1 status does not predict the outcome of BRAF inhibitor therapy in metastatic melanoma. *European Journal of Cancer* 88:67–76.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2022) Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO* 40(2):127–137.

20. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E, Nyakas M, Caglevic C, Tarhini A, Blank C, Hoeller C, Bar-Sela G, Barrow C, Wolter P, Zhou H, i in. (2018) Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *European Journal of Cancer* 101:236–243.
21. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob J-J, Srivastava S, Abaskharoun M, i in. (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 386(1):24–34.
22. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Salman P, Gutiérrez EC, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Janoski De Menezes J, Dalle S, Arance AM, Grob J-J, i in. (2022) Nivolumab (NIVO) + relatlimab (RELA) versus NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: OS and ORR by key subgroups from RELATIVITY-047. *JCO* 40(16_suppl):9505–9505.
23. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2019) Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 381(16):1535–1546.
24. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, i in. (2015) Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 372(21):2006–2017.
25. Gogas H, Dréno B, Larkin J, Demidov L, Stroyakovskiy D, Eroglu Z, Francesco Ferrucci P, Pigozzo J, Rutkowski P, Mackiewicz J, Rooney I, Voulgari A, Troutman S, Pitcher B, Guo Y, i in. (2021) Cobimetinib plus atezolizumab in BRAFV600 wild-type melanoma: primary results from the randomized phase III IMspire170 study. *Ann Oncol* 32(3):384–394.
26. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, i in. (2019) Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20(9):1239–1251.
27. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor DR, Salama AK, Taylor MH, i in. (2016) Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11):1558–1568.
28. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Butler MO, Eigentler T, Menzies AM, Smylie M, Arance AM, Ascierto PA, Svane IM, Ajaz M, Khushalani NI, i in. (2021) Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *JCO* 39(15_suppl):9516–9516.
29. Ascierto P. (2017) 4998 - Efficacy of BMS-986016, a Monoclonal Antibody That Targets Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG-3), in Combination With Nivolumab in Pts With Melanoma Who Progressed During Prior Anti-PD-1/PD-L1 Therapy (mel prior IO) in All-Comer and Biomarker-Enriched Populations. *Annals of Oncology* 28(5):v605–v649.
30. Woo S-R, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, Bettini ML, Gravano D, Vogel P, Liu CL, Tangsombatvisit S, Grosso JF, Netto G, Smeltzer MP, Chaux A, i in. (2012) Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 72(4):917–927.
31. EMA. (2022) ChPL Opdualag (nivolumab i relatlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag> (14.10.2022).
32. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krotoszynie. Profilaktyka nowotworów skóry – „ABCDE samokontroli znamion” projekt Wielkopolskiego Centrum Onkologicznego - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krotoszynie. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-krotoszyn/profilaktyka-nowotworow-skory--abcde-samokontroli-znamion-projekt-wielkopolskiego-centrum-onkologicznego> (28.2.2023).
33. Czerniak złośliwy skóry - objawy, diagnostyka i leczenie czerniaka - dla pacjentów. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs.php (29.8.2022).
34. Czerniak - jak wygląda, jakie są objawy czerniaka i jak się go leczy. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/74371> (29.8.2022).
35. orpha.net. Orphanet: Uveal melanoma. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Uveal-melanoma&title=Uveal%20melanoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Uveal-melanoma&title=Uveal%20melanoma&search=Disease_Search_Simple) (23.9.2022).
36. orpha.net. Orphanet: Primary melanoma of the central nervous system. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=252050 (23.9.2022).
37. orpha.net. Orphanet: Malignant melanoma of the mucosa. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17811&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Malignant-melanoma-of-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17811&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melanoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Malignant-melanoma-of-)

- the-mucosa&title=Malignant%20melanoma%20of%20the%20mucosa&search=Disease_Search_Simple (23.9.2022).
38. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C43-C44> (23.9.2022).
 39. Ghosh C, Luong G, Sun Y. (2021) A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J Cancer* 12(9):2735–2746.
 40. Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. (2015) The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology & Therapeutics* 148:132–153.
 41. Grzywnowicz M, Giannopoulos K. (2012) Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematologica Polonica* 43(2, Part A):132–145.
 42. Cancer today. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (30.8.2022).
 43. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* Dostęp: <https://www.jhpor.com/article/1209-stage-iiiiv-melanoma-in-poland-epidemiology-standard-of-care-and-treatment-related-costs>.
 44. Gos A, Jurkowska M, Akkooi A van, Robert C, Kosela-Paterczyk H, Koljenović S, Kamsukom N, Michej W, Jeziorski A, Pluta P, Verhoef C, Siedlecki JA, Eggermont AMM, Rutkowski P. (2014) Molecular characterization and patient outcome of melanoma nodal metastases and an unknown primary site. *Ann Surg Oncol* 21(13):4317–4323.
 45. Czarnecka AM, Teterycz P, Mariuk-Jarema A, Ługowska I, Rogala P, Dudzisz-Sledz M, Switaj T, Rutkowski P. (2019) Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice. *Targ Oncol* 14(6):729–742.
 46. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemelka T. (2020) Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 24(2):118–124.
 47. Sample A, He Y-Y. (2018) Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 34(1):13–24.
 48. Rutkowski RP, Wysocki PJ. (2019) Czerniaki skóry. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 5(1):1–20.
 49. Li Z, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. (2022) Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia* 24(1):12–21.
 50. Aman A, Khan K, Khanyousafzai S, Qureshi W. (2022) Melanoma Risk Factors and Prevention. *US Pharm* 47(5):23–28.
 51. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. (2018) Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *International Journal of Oncology* 52(4):1071–1080.
 52. ABCDE CZERNIAKA - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Pleszewie - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-pleszew/abcde-czerniaka> (6.9.2022).
 53. Online FCG. (2021) What is Melanoma? Learn the ABCDE of Moles. Dostęp: <https://familycaregiversonline.net/what-is-melanoma-learn-the-abcde-of-moles/> (6.9.2022).
 54. mp.pl. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (1.3.2023).
 55. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. (2012) The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med* 10:85.
 56. Xu J, Wang F, Yan Y, Zhang Y, Du Y, Sun G. (2020) Prognostic and Clinicopathological Value of PD-L1 in Melanoma: A Meta-Analysis. *Am J Med Sci* 359(6):339–346.
 57. Yang J, Dong M, Shui Y, Zhang Y, Zhang Z, Mi Y, Zuo X, Jiang L, Liu K, Liu Z, Gu X, Shi Y. (2020) A pooled analysis of the prognostic value of PD-L1 in melanoma: evidence from 1062 patients. *Cancer Cell Int* 20:96.
 58. Sunshine JC, Nguyen PL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Berry S, Esandrio J, Xu H, Ogurtsova A, Bleich KB, Cornish TC, Lipson EJ, Anders RA, Taube JM. (2017) PD-L1 Expression in Melanoma: A Quantitative Immunohistochemical Antibody Comparison. *Clinical Cancer Research* 23(16):4938–4944.
 59. Symptoms of advanced melanoma | Melanoma | Cancer Research UK. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/advanced-melanoma/symptoms-advanced-melanoma> (7.9.2022).
 60. Cancer Treatment Centers of America. (2019) Metastatic Melanoma Stage 3 & 4 Symptoms, Sites, Prognosis. Dostęp: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/melanoma/types/metastatic-melanoma> (7.9.2022).
 61. Trepka S, Rutkowski P, Nowecki, Słuszniak. (2010) Chirurgia w leczeniu czerniaków. *Nowotwory. Journal of Oncology* 60(1):1–14.
 62. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. (2018) Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 93(1):19–26.

63. Homs J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. (2005) Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control* 12(4):223–229.
64. Borghi A, Flacco ME, Monti A, Pacetti L, Tabanelli M, Corazza M. (2022) Assessment of the perceived burden associated with Malignant Melanoma with Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) and Melanoma Concerns Questionnaire (MCQ-28). *Support Care Cancer* 30(4):3643–3653.
65. Cheung WY, Bayliss MS, White MK, Stroupe A, Lovley A, King-Kallimanis BL, Lasch K. (2018) Humanistic burden of disease for patients with advanced melanoma in Canada. *Support Care Cancer* 26(6):1985–1991.
66. Rutkowski P dr hab n med P. (2022) Pełnia życia w zaawansowanym czerniaku. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/zaawansowany-czerniak-piotr-rutkowski/> (21.10.2022).
67. Mamoor M, Postow MA, Lavery JA, Baxi SS, Khan N, Mao JJ, Rogak LJ, Sidlow R, Thom B, Wolchok JA, Korenstein D. (2020) Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 8(1):e000260.
68. Morris S, Cox B, Bosanquet N. (2009) Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 10(3):267–273.
69. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. (2008) Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol* 88(5):467–473.
70. Doran CM, Ling R, Byrnes J, Crane M, Searles A, Perez D, Shakeshaft A. (2015) Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 15(1):952.
71. Buja A, Sartor G, Scioni M, Vecchiato A, Bolzan M, Rebba V, Sileni VC, Palozzo AC, Montesco M, Del Fiore P, Baldo V, Rossi CR. (2018) Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines. *Acta Derm Venereol* 98(2):218–224.
72. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. (2015) Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* 136(4):E136–145.
73. Portal Statystyczny ZUS - zus.pl. Dostęp: <https://psz.zus.pl> (5.9.2022).
74. Marszałek D, Jakubczyk M, Wrona W, Niewada M. (2020) Leczenie czerniaka w Polsce. Krok od standardów terapeutycznych. HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k. Dostęp: <https://www.akademiaczerniaka.pl/pliki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf>.
75. (2018) Blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/blokada-punktow-kontrolnych-ukladu-odpornosciowego/> (9.3.2023).
76. Long L, Zhang X, Chen F, Pan Q, Phiphatwatchara P, Zeng Y, Chen H. (2018) The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer* 9(5–6):176–189.
77. Workman CJ, Cauley LS, Kim I-J, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DAA. (2004) Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol* 172(9):5450–5455.
78. Zhai W, Zhou X, Wang H, Li W, Chen G, Sui X, Li G, Qi Y, Gao Y. (2020) A novel cyclic peptide targeting LAG-3 for cancer immunotherapy by activating antigen-specific CD8+ T cell responses. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10(6):1047–1060.
79. Ruffo E, Wu RC, Bruno TC, Workman CJ, Vignali DAA. (2019) Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3): The next immune checkpoint receptor. *Semin Immunol* 42:101305.
80. Wherry EJ, Kurachi M. (2015) Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 15(8):486–499.
81. FDA. FDA Approved Drugs. Opdualag. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761234> (12.9.2022).
82. EMA. (2022) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (8.9.2022).
83. Understanding Cancer Immunotherapy Research. (2022) Nivolumab and relatlimab-rmbw (Opdualag) Drug Information. Dostęp: <https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/nivolumab-and-relatlimab-rmbw> (25.11.2022).
84. Genentech. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (17.8.2017).
85. Genentech. (2015) BioOncology. Oncology Endpoints in a Changing Landscape. Dostęp: https://www.biooncology.com/content/dam/gene/biooncology/pdf/Oncoendpoints_100-mc.pdf (17.8.2017).
86. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
87. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

88. Lindqvist Bagge A-S, Wesslau H, Cizek R, Holmberg CJ, Moncrieff M, Katsarelias D, Carlander A, Olofsson Bagge R. (2022) Health-related quality of life using the FACT-M questionnaire in patients with malignant melanoma: A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology* 48(2):312–319.
89. (2018) EQ-5D User Guides. Dostęp: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
90. Władysław M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
91. Nie R-C, Yuan S-Q, Wang Y, Zou X-B, Chen S, Li S-M, Duan J-L, Zhou J, Chen G-M, Luo T-Q, Zhou Z-W, Li Y-F. (2020) Surrogate endpoints for overall survival in anti-programmed death-1 and anti-programmed death ligand 1 trials of advanced melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920929583.
92. Research C for DE and. (2022) Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. FDA.
93. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, i in. (2020) Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*.
94. NICE. (2016) Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602849706693>.
95. NICE. (2016) Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. Technology appraisal guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/chapter/4-Committee-discussion> (13.9.2022).
96. NICE. (2014) Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf-82602434841541>.
97. NICE. (2015) Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-pdf-82602732133573>.
98. FDA. (2022) FDA approves Opdualag for unresectable or metastatic melanoma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdualag-unresectable-or-metastatic-melanoma> (9.9.2022).
99. Gośliński J. (2021) Czerniak skóry. Program lekowy i możliwości leczenia. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/czerniak-skory-program-lekowy/> (12.9.2022).
100. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.9.2022).
101. URPL. (2022) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/121/akt.pdf.
102. PBAC. (2022) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes. July 2022 PBAC Meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-07/pbac-web-outcomes-07-2022.pdf>.
103. PBAC. (2023) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda March 2023 PBAC Meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2022/PBAC-meeting-agenda-March-2023-v2.pdf>.
104. NICE. (2022) Nivolumab-relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma [ID1688]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581> (24.10.2022).
105. AOTMiT. (2019) Opracowanie dotyczące zmian w programach lekowych: B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), B.72 Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) 211/2019 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6291-211-2019-zlc> (13.9.2022).
106. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (13.9.2022).
108. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Ribas A, Tarhini AA, Truong T-G, Davar D, O'Rourke MA, Curti BD, Brell JM, Kendra KL, Ikeguchi A, Wolchok JD, Kirkwood JM. (2021) DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *JCO* 39(36_suppl):356154–356154.
109. Atkins MB, Julian C, Secrest MH, Lee J, Abajo-Guijarro AM, McKenna E. (2022) Real-world treatment patterns and overall survival in BRAF-mutant melanoma patients treated with immunotherapy or targeted therapy. *Future Oncology* 18(18):2233–2245.

110. Moser JC, Chen D, Hu-Lieskovan S, Grossmann KF, Patel S, Colonna SV, Ying J, Hynstrom JR. (2019) Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab. *Cancer Medicine* 8(18):7637–7643.
111. Schilling B, Martens A, Geukes Foppen MH, Gebhardt C, Hassel JC, Rozeman EA, Gesierich A, Gutzmer R, Kähler KC, Livingstone E, Diamantopoulos PT, Gogas H, Madonna G, Ascierto PA, Goldinger SM, i in. (2019) First-line therapy-stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* 68(5):765–772.
112. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R. (2020) Immunotherapy or targeted therapy as first-line treatment of patients with advanced/metastatic melanoma with the BRAF mutation — a single-center analysis. *Oncology in Clinical Practice* 16(4):194–200.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL



Tabela 1.	Odsetek przypadków z poszczególnymi lokalizacjami czerniaka w organizmie (Polska, 1987-2003) [4].....	11
Tabela 2.	Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019).....	13
Tabela 3.	Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019).....	14
Tabela 4.	Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Europie i na świecie na (GLOBOCAN 2020, SEER 2019).....	14
Tabela 5.	Rozpowszechnienie czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN, 2020).....	17
Tabela 6.	Zapadalność na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2020, KRN 2020).....	17
Tabela 7.	Umieralność z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce (GLOBOCAN 2020, KRN 2019).....	18
Tabela 8.	Poziom ekspresji PD-L1 <1% u pacjentów z czerniakiem w badaniach obserwacyjnych.....	20
Tabela 9.	Występowanie mutacji w genie BRAF u pacjentów z czerniakiem w badaniach ankietowych i obserwacyjnych.....	20
Tabela 10.	System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację czerniaków skóry (opracowanie własne na podstawie [7, 52, 53]).....	23
Tabela 11.	Świadczenia ZUS wydane z powodu czerniaka skóry w latach 2020–2022 [73].....	31
Tabela 12.	Charakterystyka i wnioski z opracowania oceniającego zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach dla czerniaka.....	38
Tabela 13.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla czerniaka skóry.....	39
Tabela 14.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania przez wytyczne praktyki klinicznej w 1. linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry [7, 11–13, 93, 94, 96, 97].....	42
Tabela 15.	Status rejestracyjny i refundacyjny substancji wykorzystywanych w leczeniu czerniaka skóry [14, 100, 101].....	44
Tabela 16.	Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” [14].....	47
Tabela 17.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania niwolumabu i relatlimabu.....	48
Tabela 18.	Zmiany w programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [14, 105].....	49
Tabela 19.	Liczba pacjentów biorących udział w poszczególnych programach lekowych dedykowanych leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka [106].....	50
		51
		51
Tabela 22.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdualag® w monoterapii [31].....	58
Tabela 23.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w monoterapii [10].....	63
Tabela 24.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) [10].....	63
Tabela 25.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Yervoy® w monoterapii [9].....	67
Tabela 26.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii [82].....	70

Tabela 27. Klasyfikacja TNM 8 edycja AJCC/UICC dla czerniaka skóry [48].....	79
Tabela 28. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopnie kliniczne [48].....	80
Tabela 29. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopnie patologiczne [48]	81
Tabela 30. Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [54].....	82

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odpowiedź terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych	10
Rysunek 2. Podział nowotworów złośliwych skóry [1–3, 32].....	11
Rysunek 3. Klasyfikacja czerniaka skóry wg kodu ICD-10 C43 – populacja docelowa analiz HTA [38]	12
Rysunek 4. Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia czerniaka skóry [11, 48, 50].....	21
Rysunek 5. Schemat złośliwej transformacji melanocytów.....	22
Rysunek 6. Czynniki prognostyczne terapii czerniaka [7].....	27
Rysunek 7. Dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z czerniakiem	32
Rysunek 8. Immunoterapia czerniaka – wskazania rejestracyjne w EMA [9, 10, 31, 82].....	35
Rysunek 9. Mechanizm działania niwolumabu i relatlimabu jako terapii przeciwnowotworowej.....	35
Rysunek 10. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących 1. linii leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka skóry.....	42

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) na świecie w poszczególnych grupach wiekowych (GLOBOCAN, 2020) [42].....	15
Wykres 2. Standaryzowane wskaźniki zapadalności i umieralności (ASR na 100 tys.) na świecie dla najczęstszych nowotworów (GLOBOCAN, 2020) [42]	16
Wykres 3. Liczba zachorowań na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce z podziałem na kobiety i mężczyzn (KRN, 2020) [6]	18
Wykres 4. Liczba zgonów z powodu czerniaka skóry w Polsce z podziałem na kobiety i mężczyzn (KRN, 2020) [6]	18
Wykres 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu czerniaka skóry (ICD-10: C43) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN, 2020) [6].....	19
Wykres 6. Stadium zaawansowania czerniaka skóry (ICD-10: C43) w momencie diagnozy (SEER, 2012-2018) [8].....	26
Wykres 7. Odsetki 5-letnich przeżyć dla czerniaka skóry (ICD-10: C43) w zależności od stadium zaawansowania (SEER, 2012–2018) [8].....	26
Wykres 8. Odsetki przeżyć wieloletnich u pacjentów z czerniakiem skóry (ICD-10: C43) w zależności od stadium zaawansowania (SEER, 2000-2018) [8]	27
Wykres 9. Analiza przeżycia całkowitego chorych na czerniaka na podstawie poziomu ekspresji PD-L1 – pacjenci nie otrzymujący immunoterapii (a) i otrzymujący immunoterapię (b) [16]... 28	28
Wykres 10. Jakość życia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy przeżyli ≥1 rok po immunoterapii (mierzona kwestionariuszem EQ-5D-3L) [67]	29
Wykres 11. Koszty bezpośrednie związane z czerniakiem w zależności od stadium zaawansowania choroby (Włochy, 2017) [71]	30
Wykres 12. Rodzaje kosztów bezpośrednich związanych z czerniakiem w stadium III i IV (Włochy, 2017) [71].....	30

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Klasyfikacja TNM

Tabela 27.
Klasyfikacja TNM 8 edycja AJCC/UICC dla czerniaka skóry [48]

Klasyfikacja TNM		
Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
pTis (<i>in situ</i>)		
T1	≤ 1,0	
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8 0,8–1,0	Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2		
T2a	> 1,0–2,00	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T2b		
T3		
T3a	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T3b		
T4		
T4a	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T4b		
Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych***
Nx	Nie można ocenić stanu regionalnych węzłów chłonnych	Nie
N0	0	Nie
N1	Jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutów <i>in-transit</i> , ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego (mikroprzerzut*)	Nie
N1b	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego klinicznie (makroprzerzut**)	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2		

Klasyfikacja TNM		
N2a	Mikroprzerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych	Nie
N2b	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie	Nie
N2c	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
N3	≥ 4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in transit/zmiany satelitarne, z jednoczesnymi przerzutami do minimum 2 węzłów chłonnych	
N3a	Mikroprzerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych	Nie
N3b	Przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony klinicznie, lub pakiet węzłowy	Nie
N3c	Przerzuty do 2 lub więcej węzłów chłonnych i/lub pakiet węzłowy	Tak
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Aktywność LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	
M1a		
M1a(0)	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	Prawidłowa
M1a(1)		Zwiększona
M1b		
M1b(0)	Płuca ± lokalizacje M1a	Prawidłowa
M1b(1)		Zwiększona
M1c		
M1c(0)	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz ± lokalizacje M1a lub M1b	Prawidłowa
M1c(1)		Zwiększona
M1d		
M1d(0)	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ± lokalizacje M1a, M1b lub M1c	Prawidłowa
M1d(1)		Zwiększona

*Mikroprzerzut w węźle chłonnym — stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego; **makroprzerzut w węźle chłonnym — potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii; ***mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry; in transit — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splywu chłonki; LDH — dehydrogenaza mleczanowa (*ang. lactate dehydrogenase*)

Tabela 28.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopnie kliniczne [48]

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
IIC	T4b	N0	M0
III**	Każdy T	N1 N2 N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych.

**W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Tabela 29.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla czerniaka skóry wg 8 edycji AJCC/UICC – stopnie patologiczne [48]

Stopień	Charakterystyka*		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b–T2a	N1a N2a	M0 M0
IIIB	T0	N1b/N1c N1b/c lub N2b	M0 M0
	T1a/b–T2a T2b/T3a	N1a–N2b	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b lub N3c	M0
	T1a–T3a	N2c lub N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	Każdy N ≥ N1	M0
	T4b	N1a–N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego sływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego sływu).

A.2. Skala ECOG

Tabela 30.

Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [54]

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon