Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, październik 2023

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultanci

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **9**

2 Problem zdrowotny **10**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 10

2.2 Etiologia i patogeneza 10

2.3 Rozpoznawanie 11

2.3.1 Diagnostyka 11

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania 12

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 16

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 18

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 20

2.6.1 Zasady leczenia ogniska pierwotnego 20

2.6.2 Leczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych 21

2.6.3 Ogniska satelitarne, przerzuty *in-transit* i wznowa miejscowa 22

2.6.4 Czerniaki zlokalizowane w obrębie błon śluzowych 23

2.6.5 Leczenie uzupełniające 24

2.6.6 Leczenie chorych w stadium uogólnienia 25

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 28

2.8 Wybór populacji docelowej 32

3 Interwencja **33**

3.1 Charakterystyka interwencji 33

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 33

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 34

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 37

3.1.4 Mechanizm działania 37

3.1.5 Przeciwwskazania 38

3.1.6 Przedawkowanie 38

3.1.7 Działania niepożądane 38

3.1.8 Kompetencje personelu 42

3.2 Status refundacyjny w Polsce 42

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu 43

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu 45

3.5 Rekomendacje refundacyjne 45

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 45

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 46

4 Technologie opcjonalne **49**
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 49
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce 49
5 Efekty zdrowotne **51**
6 Rodzaj i jakość dowodów **54**
7 Podsumowanie **55**
Aneks 1. Projekt opisu programu lekowego **56**
Spis rysunków **64**
Spis tabel **65**
Bibliografia **66**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - *All Wales Medicines Strategy Group*
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLND	radykalna limfadenektomia (ang. *completion lymph node dissection*)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
dMMR	nowotwory z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*)
DTIC	dakarbazyna (ang. *dacarbazine*)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency*)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *european public assessment report*)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - *Gemeinsamer Bundesausschuss*
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HAS	Francuska agencja HTA - *Haute Authorite de Sante*
HILP	izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (ang. *hyperthermic isolated limb perfusion*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
iBRAF	inhibitor BRAF
IFN	interferon
IL-2	interleukina 2
iMEK	inhibitor MEK
IQWIG	Niemiecka agencja HTA - *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
LDH	dehydrogeneza mleczanowa
LMM	czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej (ang. *lentigo maligna melanoma*)
MR	rezonans manetyczny
MSI-H	nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability high*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA - *National Centre for Pharmacoeconomics*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - *National Institute for health and Care Excellence*
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBS	Australijska agencja HTA - *Pharmaceutical Benefits Scheme*

PET-TK	Pozytonowa Tomografia Emisyjna (ang. *Positron Emission Tomography*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
[redacted]	[redacted]
RTH	radioterapia
SLNB	biopsja węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*)
SoC	standardowe postępowanie medyczne (ang. *standard of care*)
TK	tomografia komputerowa
T-VEC	Talimogen laherparepwek (ang. *talimogene laherparepvec*)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
WBRT	napromienianie całego mózgowia (ang. *whole brain radiotherapy*)
YLL	Utracone lata życia (ang. *years of life lost*)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - *Zorginstituut Nederland*

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji.

Problem zdrowotny

Czerniak jest rodzajem raka skóry wywodzącym się z produkujących pigment melanocytów, które znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem) a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą). Melanocyty produkują melaninę, pigment, który pomaga chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV pochodzącym ze słońca [Cancer Research UK].

Epidemiologia

Zachorowalność na czerniaka na całym świecie stale rosła w ciągu ostatnich kilku dekad. Wskaźniki zachorowalności na czerniaka skóry wzrosły o 44% w latach 2008-2018, a liczba zgonów wzrosła o 32% w tym samym okresie. Oczekuje się, że do 2025 r. liczba zdiagnozowanych przypadków czerniaka skóry na całym świecie wzrośnie o 18%, a liczba zgonów o 20% względem roku 2018. Szacuje się, że w 2040 r. czerniaka skóry zostanie zdiagnozowany u prawie pół miliona (466 914) osób na całym świecie, co stanowi wzrost o 62% w porównaniu z danymi z 2018 r. Częstość występowania różni się w zależności od płci, przy czym mężczyźni są o 10% bardziej narażeni na zachorowanie na czerniaka skóry niż kobiety [GCEM].

Według danych SEER, czerniak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób o jasnej karnacji i tych, które były narażone na naturalne lub sztuczne światło słoneczne (np. solarium) przez długi czas. Wśród rasy białej odnotowuje się więcej nowych przypadków niż w jakiejkolwiek innej grupie rasowej lub etnicznej. Wskaźnik nowych przypadków czerniaka skóry w USA wyniósł 22,8 na 100 000 mężczyzn i kobiet rocznie w oparciu o dane skorygowane o wiek z lat 2014-2018. Częstość występowania czerniaka wzrasta wraz z wiekiem, jednak prawie 50% przypadków występuje u pacjentów w wieku poniżej 64 lat [NCI].

Według oszacowań ECIS w 2022r. w 27 krajach europejskich łącznie na czerniaka zachorowało 101 507 ludzi, co skutkuje surowym współczynnikiem zachorowalności równym 22,7 na 100 000 ludności. Najwięcej zachorowań rocznie notuje się w Niemczech, Francji oraz we Włoszech (> 10 000/rok), jednakże najwyższe współczynniki zachorowalności odnotowuje się w Danii, Szwecji i Niderlandach (odpowiednio 53,5, 50,3 i 46,7 na 100 000 osób) [ECIS].

Polska plasuje się na 8. miejscu wśród 27 krajów europejskich pod względem liczby zachorowań na czerniaka w 2022 r. oraz na dopiero 25. miejscu biorąc pod uwagęsurowy współczynnik zachorowalności [ECIS].

W Polsce zachorowalność na czerniaka w 2019 roku wynosiła 10,12 przypadków na 100 tysięcy ludności, co oznaczało 3 886 nowych zachorowań rocznie. W 2014 r. było to odpowiednio 8,49/100 000 i 3 269, a w 2009 r. - 7,16/100 000 i 2 731. W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się wysoką dynamikę wzrostu zachorowań (ponad dwukrotnie więcej nowych rozpoznań w 2019 roku w porównaniu z 1999 rokiem). Wyjątkiem jest rok 2020, w którym ze względu na pandemię COVID-19 liczba zachorowań spadła [KRN B].

Metody leczenia

Leczenie stopni zaawansowania I-III (operacyjnych):

- U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak grubości > 2 mm — margines 2 cm).

- Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych.
- Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab).

Leczenie stopnia zaawansowania III nieoperacyjnego i IV:

- U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych.
- W systemowym leczeniu u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 stosuje się inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji BRAF, immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub anty-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem).

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest obecnie postępowaniem standardowym. Dostępne jest ono w Polsce w ramach obowiązującego programu lekowego B.59. Immunoterapią stosowaną w tym wskazaniu są: interferon alfa-2b (zarejestrowany do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB-III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu; nie jest objęty refundacją w leczeniu uzupełniającym w Polsce), ipilimumab (nie jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Polsce), niwolumab (obecne wskazanie zarejestrowane i refundowane to leczenie chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV), pembrolizumab (zarejestrowany obecnie we wskazaniu leczenie uzupełniające przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, ale nie jest refundowany w Polsce).

Jako leczenie uzupełniające jest również stosowana terapia ukierunkowana molekularnie: dabrafenib z trametynibem - zastosowanie rocznego, uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu > 1 mm, IIIB/C) wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo.

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku, w przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie pembrolizumab (Keytruda®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r. [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z czerniakiem leczeni są w programie lekowym B.59. W stopniu zaawansowania III (nieoperacyjny) i IV refundowanymi preparatami są: niwolumab, pembrolizumab oraz skojarzenie niwoumabu z ipilimumabem. W stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1mm, IIIB, IIIC lub IIID, z potwierdzoną mutacją BRAF V600 refundowana jest terapia uzupełniająca oparta na połączeniu dabrafenibu i trametynibu. W przypadku czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji refundowaną terapią uzupełniającą jest niwolumab lub pembrolizumab. W stopniu zaawansowania III i IV z występującą mutacją BRAF V600 refundowane są: terapia skojarzona z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu, terapia skojarzona z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu oraz terapia skojarzona enkorafenibem z binimetynibem. W ramach leczenia czerniaka pacjenci mogą stosować również refundowaną biochemioterapię: schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cipslatyna) lub GC (gemcytabina, cisplatyna), IFN, IL-2, i dakarbazynę (DTIC).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci
    - Osoby dorosłe z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC po całkowitej resekcji;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi pembrolizumab (Keytruda®) stosowany zgodnie z ChPL;
- (C) komparatory, do których należy:
    - standardowe postępowanie medyczne zdefiniowane jako obserwacja pacjenta;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej:
        - przeżycie wolne od nawrotu choroby;
        - przeżycie bez przerzutów odległych;
        - przeżycie całkowite;
    - bezpieczeństwo i tolerancja terapii, tj. zdarzenia oraz działania niepożądane;
    - jakość życia;
- (S) typ badań, tj.:
    - Opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o objęcie finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcomes*, *study type*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- punkty końcowe (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Czerniak jest rodzajem raka skóry wywodzącym się z produkujących pigment melanocytów, które znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem) a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą). Melanocyty produkują melaninę, pigment, który pomaga chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV pochodzącym ze słońca [Cancer Research UK].

Czerniak może występować w następujących formach:

- czerniak szerzący się powierzchownie (SSM ang. superficial spreading melanoma) - najczęściej występujący,
- czerniak guzkowy (NM ang. *nodular melanoma*) - ok. 5% przypadków,
- czerniak powstający w plamie soczewicowatej zwany czerniakiem lentiginalnym (LMN ang. *lentigo maligna melanoma*) - do 20% przypadków,
- czerniak odsiebnych części kończyn, podpaznokciowy (ALM ang. *acral lentiginous melanoma*) [KRN A],
- czerniak amelanotyczny (AM ang. *amelanotic melanoma*) - mniej niż 5%,
- czerniak błony naczyniowej oka (UM ang. *uveal melanoma*) - rzadka postać.

2.2 Etiologia i patogeneza

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych. Najczęstszą lokalizacją czerniaka jest skóra, ale może on powstawać także w obrębie błon śluzowych i w innych lokalizacjach (np. gałka oczna) [MP].

Do czynników ryzyka powstania czerniaka należą:

- obciążenie rodzinne - zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory krewny 1. stopnia) do 70 razy (≥3 krewnych),
- zachorowanie w przeszłości,
- znamiona barwnikowe (tzw. pieprzyki: liczne (>50; przy >100 znamionach 11-krotne zwiększenie ryzyka), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11-krotne zwiększenie ryzyka)),
- skóra pergaminowa (*xeroderma pigmentosum*),
- jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3-krotne zwiększenie ryzyka),
- okresowe intensywne narażenie na promieniowanie UV (słońce, solaria),
- skłonność do oparzeń słonecznych,

- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po ≥5 epizodach oparzeń),
- immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3-krotnie).

Przyczyny rozwoju czerniaka nadal pozostają niewyjaśnione. Znaczenie mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Około 10% czerniaków występuje rodzinnie. Z tego powodu członkowie rodziny I stopnia pacjentów z czerniakiem powinni być pod stałą kontrolą dermatoskopową [MP].

W ponad 90% przypadków czerniaka rozwija się w skórze. Jednak melanocyty występują również poza nią (w nabłonkach śluzówki dróg oddechowych, pokarmowych i moczowo-płciowych, błonie naczyniowej oka, oponach mózgowych), co może prowadzić do powstania zmian pierwotnych również w tych lokalizacjach [PTOK 2022].

Czerniaki błon śluzowych są bardzo rzadkimi nowotworami i stanowią około 1% wszystkich czerniaków (w Polsce rocznie notuje się kilkadziesiąt przypadków). Wywodzą się one głównie z rejonu głowy i szyi (nosogardło), przewodu pokarmowego (najczęściej okolicy odbytu) oraz narządów moczowo-płciowych (głównie okolice sromu i pochwy). Czerniaki błon śluzowych dotyczą głównie osób starszych (średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat), chociaż czerniak błony śluzowej jamy ustnej często występuje w młodszym wieku. Czerniak błony śluzowej występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, głównie z powodu rozwoju choroby w okolicy narządów płciowych. Szacuje się, że 20% czerniaków błon śluzowych ma charakter wieloogniskowy, w porównaniu z mniej niż 5% czerniaków powstających w skórze. Około 40% czerniaków błon śluzowych jest bezbarwna (amelanocytarne), podczas gdy w skórze występują one w mniej niż 10% przypadków. Czerniaki błon śluzowych cechują się agresywnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem. U większości chorych ostatecznie dochodzi do wystąpienia przerzutów odległych, pomimo wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. Przeżycie całkowite 5-letnie w przypadku czerniaka błony śluzowej wynosi tylko 25% [PTOK 2022].

W około 3% przypadków, po stwierdzeniu komórek czerniaka w węzłach chłonnych lub innych narządach, nie można określić ogniska pierwotnego czerniaka — tak zwane czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego (T0). Czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego powinny być traktowane jak czerniaki skóry [PTOK 2022].

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Diagnostyka

Podejrzenie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skóry, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Wywiad chorobowy powinien uwzględniać pytania o stan skóry, to znaczy informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpieniu nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy (np. świąd) oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaki skóry (m.in. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z łóżek samoopalających — solarium, występowanie czerniaków w rodzinie oraz przebyte leczenie immunosupresyjne czy też zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności — HIV, human immunodeficiency virus). Należy podkreślić, że w ponad 60%

przypadków czerniaków rozpoznanych w czasie badania lekarskiego pacjent nie podaje w wywiadzie jakichkolwiek danych, które mogą być pomocne w postawieniu rozpoznania [PTOK 2022].

Kliniczne objawy są niekiedy grupowane w systemach mających ułatwić rozpoznawanie. Najbardziej znany jest amerykański system kliniczny ABCDE, używany obecnie głównie do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację jedynie części czerniaków, głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych. Nie może on służyć jako przesiewowe narzędzie diagnostyczne w praktyce klinicznej. System kliniczny ABCDE (Tab. 1) nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków (w tym – szczególnie czerniaków wczesnych o średnicy < 5 mm, czerniaków guzkowych, zazwyczaj bez cechy heterogenności barw i nieregularności brzegu oraz czerniaków bezbarwnikowych i zmian w obrębie skóry owłosionej głowy) [PTOK].

Najważniejszym jednak elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest całościowe badanie skóry. Cienkie czerniaki (< 1 mm grubości wg Breslowa) są przeważnie wykrywane w czasie badania lekarskiego, natomiast bardzo rzadko przez chorego lub członków jego rodziny. Badanie skóry powinno być przeprowadzane, w miarę możliwości, przez każdego lekarza podczas wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Zasadą badania jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu z uwzględnieniem okolic trudno dostępnych (głowa, okolice akralne – dłonie i stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu oraz błony śluzowe) [PTOK 2022].

Tab. 1. System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych.

A (asymmetry) - asymetria	Czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, w odróżnieniu od łagodnych zmian, które zwykle są okrągłe lub owalne, a także prezentuje obraz nieregularny, złożony z wyniosłości określanych mianem wysp
B (borders) - brzegi	Brzegi nierówne i postrzępione
C (colors) - kolor	Kolor różnorodny (od jasnobrązowego do czrnego lub stalowego), z nierównomiernym rozkładem barwnika oraz, często, z jego punktowymi depozytami (szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermatoskopowym)
D (diameter) - średnica	Średnica > 5 mm lub **dynamika** *(dynamics)* zmian morfologicznych w guzie
E (elevation lub evolution) - uwypuklenie	Uwypuklenie powierzchni ponad poziom otaczającego zmianę naskórka. Cienkie czerniaki (grubości =< 1 mm wg Breslowa) nie tworzą wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w porównaniu z prawidłową skórą w otoczeniu zmiany; ważniejsze od uwypuklenia zmiany pierwotnej jest powiększenie średnicy (*extension lub volution*)

źródło: PTOK 2022

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

W celu oceny stopnia zaawansowania czerniaka stosuje się klasyfikację TNM. Składają się na nią 3 czynniki [KRN A]:

- T - określające ognisko pierwotne, czyli zmianę skórną,
- N - mówi o występowaniu przerzutów do węzłów chłonnych,
- M - określa występowanie przerzutów do odległych narządów.

Zmianę ocenia się początkowo klinicznie, a następnie po jej pobraniu pod mikroskopem (cTNM - opis kliniczny, pTNM - opis patomorfologa). Dodatkowo pod mikroskopem określa się tak zwany indeks mitotyczny. Jest to wskaźnik mówiący o tym, jak dużo komórek w danej zmianie jest w stanie mitozy, czyli ulega podziałowi. Na podstawie tych wszystkich danych określa się stopień zaawansowania choroby. To dzięki niemu można dobrać najlepszy sposób leczenia i określić rokowanie [KRN A].

Poszczególne stopnie zaawansowania czerniaka oznaczają [KRN A]:

- **Stopień 0** - tak zwany *carcinoma in situ*, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca.
- **Stopień I** - w tym stopniu zaawansowania nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm.
- **Stopień II** - tutaj również czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej:
    A. zmiana z owrzodzeniem o grubości do 2 mm, a nieowrzodzona do 4 mm,
    B. zmiana z owrzodzeniem o grubości do 4 mm, bez owrzodzenia może być większa,
    C. grubość zmiany z owrzodzeniem przekracza 4 mm.

    Jak widać, grubość nacieku ma duże znaczenie. Pomocna tutaj jest tak zwana skala Breslowa (ryzyko nawrotu i niepomyślnego rokowania rośnie z każdym milimetrem głębokości naciekania ogniska pierwotnego czerniaka). Istotne jest również owrzodzenie ogniska pierwotnego, także związane z gorszym rokowaniem.
- **Stopień III** - występują już przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzane pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się już w badaniu klinicznym.

    Większa liczba zajętych przerzutowo węzłów przekłada się negatywnie na rokowanie, niezależnie od tego, czy są to zmiany stwierdzone w badaniu mikroskopowym, czy przy badaniu przedmiotowym przez lekarza.
- **Stopień IV** - najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

    Najlepsze rokowanie stwierdza się u chorych z przerzutami do skóry, tkanki podskórnej i odległych węzłów chłonnych. Lepiej też rokują izolowane zmiany przerzutowe w płucach w stosunku do innych lokalizacji narządowych.

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest aktywność enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Podwyższone stężenie LDH u chorych ze stwierdzonym rozsiewem jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym bez względu na liczbę i lokalizację zmian przerzutowych [KRN A].

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania. Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego czerniaka skóry należy wdrożyć leczenie zgodnie z oceną stopnia zaawansowania [PTOK 2022].

Tab. 2 Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2017 roku. [PTOK 2022]

A. Kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-)owrzodzenie
pTis (*in situ*)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Tx	Nie dotyczy Nie można określić grubości nacieku (np. diagnoza przez łyżeczkowanie)	Nie dotyczy
T0	Nie dotyczy Brak obecności zmiany pierwotnej (np. zmiana o nieznanym punkcie wyjścia lub regresja zmiany pierwotnej)	Nie dotyczy
T1	≤ 1,0	Nieznane lub nieokreślone
T1a	< 0,8	Bez owrzodzenia
T1b	< 0,8	Z owrzodzeniem
	0,8–1,0	Z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
T2	> 1,0–2,0	Nieznane lub nieokreślone
T2a	> 1,0–2,0	Bez owrzodzenia
T3b	> 1,0–2,0	Z owrzodzeniem
T3	> 2,0–4,0	Nieznane lub nieokreślone
T3a	> 2,0–4,0	Bez owrzodzenia
T3b	> 2,0–4,0	Z owrzodzeniem
T4	> 4,0	Nieznane lub nieokreślone
T4a	> 4,0	Bez owrzodzenia
T4b	> 4,0	Z owrzodzeniem

Cecha N	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Obecność przerzutu *in-transit*, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych*
Nx	Nie można określić stanu regionalnych węzłów chłonnych (np. nie wykonano biopsji WW lub węzły chłonne wcześniej usunięte z innych przyczyn). Wyjątek: ocena patologicznego stopnia N nie jest wymagana dla stopnia T1, należy użyć wówczas określenia cN	Nie
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	Nie
N1	Jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny lub obecność przerzutów *in-transit*, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych bez zajęcia węzłów chłonnych	
N1a	Przerzut do jednego niejawnie klinicznego węzła chłonnego (po biopsji WW)	Nie
N1b	Przerzut do jednego węzła chłonnego stwierdzonego (jawnego) klinicznie	Nie
N1c	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Tak
N2	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych lub obecność *in-transit*, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych z jednoczesnym przerzutem do jednego węzła chłonnego	
N2a	Przerzuty do 2 lub 3 niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji WW)	Nie
N2b	Przerzuty do 2 lub 3 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony (jawny) klinicznie	Nie
N2c	Przerzut do 1 węzła chłonnego (stwierdzony w biopsji węzła wartowniczego lub klinicznie)	Tak
N3	Przerzuty do 4 lub więcej węzłów chłonnych lub obecność przerzutów *in-transit*, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych z jednoczesnym przerzutem do 2 lub więcej węzłów chłonnych, lub obecność pakietu węzłowego z lub bez obecności przerzutów *in-transit*, ognisk satelitarnych i/lub mikrosatelitarnych	
N3a	Przerzuty do 4 lub więcej niejawnych klinicznie węzłów chłonnych (po biopsji WW)	Nie
N3b	Przerzuty do przynajmniej 4 węzłów chłonnych, z czego przynajmniej jeden był stwierdzony (jawny) 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	Skóra, tkanka podskórna lub pozaregionalne węzły chłonne	Nieznana lub nieokreślona
M1a(0)		Prawidłowa
M1a(1)		Zwiększona
M1b	Płuca ± lokalizacje M1a	Nieznana lub nieokreślona
M1b(0)		Prawidłowa
M1b(1)		Zwiększona
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne z wyłączeniem ośrodkowego układu nerwowego oraz ± lokalizacje M1a lub M1b	Nieznana lub nieokreślona
M1c(0)		Prawidłowa
M1c(1)		Zwiększona
M1d	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ± lokalizacje M1a, M1b lub M1c	Nieznana lub nieokreślona
M1d(0)		Prawidłowa
M1d(1)		Zwiększona

*Mikro-/satelitoza — naciek nowotworowy lub guzku (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 spływu chłonki; LDH — dehydrogeneza mleczanowa; WW — węzeł wartowniczy

B. Kategorie stopni zaawansowania

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
					T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T2a	N0	M0
	T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III***	Każdy T	N1	M0				
		N2					
		N3					
				IIIA	T1a/b–T2a	N1a	M0
						N2a	M0
				IIIB	T0	N1b/N1c	M0
					T1a/b-T2a	N1b/c lub N2b	M0
					T2b/T3a	N1a–N2b	M0
				IIIC	T0	N2b, N2c	M0
						N3b lub N3c	M0
					T1a–T3a	N2c lub N3a/b/c	M0
					T3b/T4a	Każdy N ≥ N1	M0
					T4b	N1a–N2c	
				IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną/histopatologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być stosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych;
** Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA -pTis/pT1 cN0 cM0, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu);
*** W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

W pierwszej kolejności powinno się przeprowadzić dokładne badanie fizykalne, obejmujące badanie całej skóry (obecność innych podejrzanych zmian barwnikowych, zmian satelitarnych lub/i *in transit*), ocenę węzłów chłonnych oraz badanie pod kątem obecności ewentualnych przerzutów odległych. W czerniakach o niskim klinicznym stopniu zaawansowania zmiany pierwotnej (pT1a) badania obrazowe nie są rutynowo wymagane. Natomiast w wyższych stopniach T (T1b-pT4b) wskazane jest przed usunięciem blizny z biopsją węzła wartownika wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) regionalnych węzłów chłonnych [PTOK 2022].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Wczesne objawy czerniaka mogą obejmować zmiany w kolorze, kształcie, rozmiarze lub dotyku istniejącego znamienia lub pojawienie się nowego guzka lub znamienia w dowolnym miejscu na skórze. Na późniejszych etapach tekstura znamienia może ulec zmianie. Może swędzieć, ulec owrzodzeniu lub krwawić [NCI 2011].

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (wg Breslowa) i obecność (mikro-) owrzodzenia ogniska pierwotnego. Stwierdzono

również istotne znaczenie rokownicze określenia liczby oraz mikrosatelitozy jako składnika cechy N. Czynniki te znalazły zastosowanie w definiowaniu systemu TNM [PTOK 2022].

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest istotnym czynnikiem determinującym rokowanie u chorych na czerniaki skóry. W przypadku występowania przerzutów w węzłach chłonnych najważniejszy czynnik stanowi liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z niejawnymi klinicznie węzłami chłonnymi (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niejawnym węźle chłonnym - pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż przerzutami w jawnych klinicznie węzłach chłonnych (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym z regionalnych węzłów chłonnych, które są obecne w badaniu fizykalnym lub widoczne w badaniach obrazowych). Dodatkowym czynnikiem o istotnym wpływie negatywnym na rokowanie chorych w grupie z przerzutami w węzłach chłonnych jest obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego [PTOK 2022].

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2022].

Czerniak przerzutowy obejmuje stopień zaawansowania IV przy początkowej diagnozie, a także czerniaka, który nawrócił w odległych miejscach po tym, jak pacjent był leczony z powodu bardziej ograniczonej choroby przy początkowej diagnozie. Czerniak przerzutowy może powodować niespecyficzne objawy paranowotworowe, w tym utratę apetytu, utratę masy ciała, nudności, wymioty i zmęczenie. Przerzuty do mózgu są szczególnie częste u pacjentów z IV stopniem zaawansowania lub nawracającą chorobą przerzutową. Czerniak ma najwyższą spośród wszystkich nowotworów skłonność do przerzutów do mózgu [Barnholtz-Sloan 2004, Sloan 2009]. Łącznie u 10% do 40% pacjentów z czerniakiem diagnozuje się przerzuty do mózgu w ciągu ich życia, a przerzuty do mózgu stwierdza się nawet u 75% pacjentów podczas sekcji zwłok [Davies 2011, Mathieu 2007, de la Monte 1983, Sampson 1998, Raizer 2008, Liew 2011, Skeie 2011, Lonser 2011, Radbill 2004]. Czerniak może również dawać przerzuty do wątroby, kości, jamy brzusznej lub odległych węzłów chłonnych [NCI 2014].

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stopień regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. [PTOK 2022].

W zmianach miejscowych rokowanie zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Im większa i głębiej naciekająca zmiana, tym rokowanie jest gorsze, dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia. [MP].

U pacjentów z czerniakiem w stadium bez przerzutów (stopnie zaawansowania I-III), którzy zostali poddani leczeniu chirurgicznemu i uznani za wolnych od choroby, może wystąpić nawrót. Usunięte czerniaki w stopniu zaawansowania IIB/IIC i III są związane z wysokim odsetkiem nawrotów. W oparciu o AJCC 7th edition, około 32% pacjentów w stopniu zaawansowania IIB i 46% pacjentów w stopniu zaawansowania IIC doświadcza nawrotu. Jest to porównywalne ze wskaźnikami zgłaszanymi dla pacjentów w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB w populacji "obserwuj i czekaj", odpowiednio 44% i 45%. [Lee 2017, Mohr 2019] Ponadto

duża część nawrotów u pacjentów w stopniu zaawansowania IIB, IIC i III to nawroty z odległymi przerzutami. Do 30% pacjentów w stopniu zaawansowania IIB i 52% pacjentów w stopniu zaawansowania IIC nawraca z przerzutami odległymi jako pierwszym nawrotem [Lee 2017]. Jest to porównywalne z pacjentami w stopniu zaawansowania III, u których nawrót z przerzutami odległymi występuje w około 53% przypadków [Mohr 2019].

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mediana RFS była dłuższa w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania IIB w porównaniu z pacjentami w stopniu zaawansowania IIC (58,6 miesiąca w porównaniu z 29,9 miesiąca). Jednak odsetek RFS po 36 miesiącach wynosił 65,3% zarówno u pacjentów w stopniu zaawansowania IIB, jak i IIC. Dodatkowo, dla podgrup wyszczególnionych ze względu na cechę T, wskaźnik rzeczywistego RFS wynosił po 36 miesiącach 65,2%, 66,4% i 46,3% odpowiednio w stadiach T3b, T4a i T4b [Samlowski 2021].

Mediana DMFS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była również dłuższa w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania IIB (113,0 miesięcy) w porównaniu z pacjentami w stopniu zaawansowania IIC (49,9 miesiąca). Dodatkowo, wskaźnik DMFS po 36 miesiącach wynosił 79% u pacjentów w stopniu zaawansowania IIB w porównaniu z 57,8% w stopniu zaawansowania IIC. Dla podgrup wyszczególnionych ze względu na cechę T, rzeczywiste wskaźniki DMFS wynosiły po 36 miesiącach odpowiednio 78,8%, 80,1% i 57,8% w stadiach T3b, T4a i T4b [Samlowski 2021].

Powyższe wyniki pokazują, że pacjenci w stopniu zaawansowania IIB mieli statystycznie istotnie dłuższą medianę rzeczywistego RFS i rzeczywistego DMFS w porównaniu z pacjentami w stopniu zaawansowania IIC. W grupach wyszczególnionych ze względu na cechę T, T3b i T4a (obejmujące łącznie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB) miały podobne wyniki w czasie do wystąpienia zdarzenia, podczas gdy pacjenci w stadium T4b (obejmującym czerniaka w stopniu zaawansowania IIC) mieli gorsze wyniki [Samlowski 2021].

Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I - 95%, II - 75%, III - 60%, IV - 20% [MP]. Zgodnie z informacjami z wytycznych PTOK 2022 wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 70-95% oraz odpowiednio 30-70% i 20-40% w stopniu regionalnego zaawansowania i uogólnienia, mimo stosowania nowoczesnego leczenia systemowego [PTOK 2022]. Wg NCI 5-letnie przeżycie w przypadku czerniaka z przerzutami (tj. nawrotu z przerzutami odległymi) wynosi 24,8% [NCI].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność na czerniaka na całym świecie stale rosła w ciągu ostatnich kilku dekad. Wskaźniki zachorowalności na czerniaka skóry wzrosły o 44% w latach 2008-2018, a liczba zgonów wzrosła o 32% w tym samym okresie. Oczekuje się, że do 2025 r. liczba zdiagnozowanych przypadków czerniaka skóry na całym świecie wzrośnie o 18%, a liczba zgonów o 20% względem roku 2018. Szacuje się, że w 2040 r. czerniaka skóry zostanie zdiagnozowany u prawie pół miliona (466 914) osób na całym świecie, co stanowi wzrost o 62% w porównaniu z danymi z 2018 r. Częstość występowania różni się w zależności od płci, przy czym mężczyźni są o 10% bardziej narażeni na zachorowanie na czerniaka skóry niż kobiety [GCEM].

W Stanach Zjednoczonych czerniak skóry stanowi 5,6% wszystkich nowych przypadków raka. Szacuje się, że w 2021 r. w Stanach Zjednoczonych wystąpiło 106 110 nowych przypadków czerniaka skóry, a 7 180 osób umarło z powodu tej choroby. Szacuje się, że w 2018 r. w Stanach Zjednoczonych żyło 1 294 886 osób z czerniakiem. Na podstawie danych z lat 2016-2018 oszacowano, że u około 2,3% wszystkich mężczyzn i kobiet w populacji USA zdiagnozowany zostanie czerniak w ciągu ich życia. [NCI]. Według danych SEER, czerniak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób o jasnej karnacji i tych, które były narażone na naturalne lub sztuczne światło słoneczne (np. solarium) przez długi czas. Wśród rasy białej odnotowuje się więcej nowych przypadków niż w jakiejkolwiek innej grupie rasowej lub etnicznej. Wskaźnik nowych przypadków czerniaka skóry w USA wyniósł 22,8 na 100 000 mężczyzn i kobiet rocznie w oparciu o dane skorygowane o wiek z lat 2014-2018. Częstość występowania czerniaka wzrasta wraz z wiekiem, jednak prawie 50% przypadków występuje u osób w wieku poniżej 64 lat [NCI].

Według oszacowań ECIS w 2022 r. w 27 krajach europejskich łącznie na czerniaka zachorowało 101 507 osób, co skutkuje surowym współczynnikiem zachorowalności równym 22,7 na 100 000 osób. Najwięcej zachorowań rocznie notuje się w Niemczech, Francji oraz we Włoszech (> 10 000/rok), jednakże najwyższe współczynniki zachorowalności odnotowuje się w Danii, Szwecji i Niderlandach (odpowiednio 53,5, 50,3 i 46,7 na 100 000 osób) [ECIS].

Polska plasuje się na 8. miejscu wśród 27 krajów europejskich pod względem liczby zachorowań na czerniaka w 2022 r. oraz na 25. miejscu biorąc pod uwagę surowy współczynnik zachorowalności [ECIS].

W Polsce zachorowalność na czerniaka w 2019 roku wynosiła 10,12 przypadków na 100 tysięcy osób, co oznaczało 3 886 nowych zachorowań w danym roku. W 2014 r. było to odpowiednio 8,49/100 000 i 3 269, a w 2009 r. - 7,16/100 000 i 2 731. W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się wysoką dynamikę wzrostu zachorowań (ponad dwukrotnie więcej nowych rozpoznań w 2019 roku w porównaniu z 1999 rokiem). Wyjątkiem jest rok 2020, w którym ze względu na pandemię COVID-19 liczba zachorowań spadła [KRN B].

Czerniak znajduje się na 12. miejscu najczęściej występujących w Polsce nowotworów. W zestawieniu tym przodują nowotwory płuc i oskrzeli, piersi oraz prostaty [KRN B].

Biorąc pod uwagę liczbę zgonów spowodowanych czerniakiem ich liczba również rośnie na przestrzeni ostatnich 20 lat. W 2019 r. odnotowano ich 1 464, podczas gdy w 2014 r. - 1 307, a w 2009 r. - 1 144. Surowy współczynnik umieralności wzrósł z 3,00/100 000 osób w 2009 r., przez 3,40/100 000 osób w 2014 r., do 3,81/100 000 osób w 2019 r. [KRN B]

Czerniak stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych skóry.

Dane epidemiologiczne dla Polski zaprezentowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2019 rok. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2021] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na czerniaka skóry wyniosła 3 902 (10,02/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 22 097 (57,5/100 000) i odnotowano 1 615 (4,2/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 3) [GBD].

Obciążenie czerniakiem skóry w 2019 r. wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością, szacuje się w Polsce na 39 711. Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived*

with disability) oszacowano na 1 544, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 38 167 (Tab. 3) [GBD].

Tab. 3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane dla czerniaka skóry za 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	2 026	1 877	3 902	10,02	10,01	10,02
chorobowość	12 564	9 534	22 097	63,4	51,2	57,5
zgony	755	860	1 615	3,8	4,6	4,2
Obciążenie chorobą						
DALY	17 008	22 703	39 711	85,8	122	103,3
YLD	828	716	1 544	4,2	3,8	4,0
YLL	16 180	21 986	38 167	81,6	118,2	99,3

DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niesprawnością; YLD (ang. *years lived with disability*) - lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. *years of life lost*) - utracone lata życia; K - kobiety; M - mężczyźni.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Zasady leczenia ogniska pierwotnego

Leczenie chirurgiczne po biopsji wycinającej

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym radykalnym wycięciu blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego.

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej. Opierając się na wynikach sześciu wieloośrodkowych badań z losowym doborem chorych, odstąpiono od wykonywania rozległych (tzn. margines ≥ 3 cm) wycięć ogniska pierwotnego czerniaka na rzecz węższych marginesów zdrowych tkanek. Obecnie zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak in situ — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm.

Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Bliznę po biopsji wycinającej czerniaka o grubości ≤ 2 mm należy usunąć bez powięzi powierzchownej, zaś dla blizn po biopsji czerniaków z grubszym naciekiem dobrym marginesem od dołu może być wycięta powięź. Zasad tych nie stosuje się w przypadku lokalizacji czerniaka na twarzy, gdzie brak jest powięzi i marginesy wycięcia mogą być węższe. Niektóre lokalizacje anatomiczne mogą wymuszać mniejsze marginesy radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka, należy jednak dążyć w przypadku czerniaków inwazyjnych do minimalnego marginesu 1 cm. W przypadku lokalizacji podpaznokciowej czerniaków należy wykonać amputację dalszego paliczka [PTOK 2022].

Radioterapia

Samodzielna RTH o założeniu radykalnym (niepaliatywnym) może być zastosowana jedynie w przypadku rozległej zmiany typu LMM.

Paliatywna radioterapia może być zastosowana ze wskazań indywidualnych w przypadku niepoddających się leczeniu systemowemu, nieoperacyjnych, bolesnych lub krwawiących zmian pierwotnych lub przerzutowych [PTOK 2022].

2.6.2 Leczenie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Leczenie po dodatnim węźle wartowniczym

Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym obecności przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych:

a) pozostawić chorego w ścisłej obserwacji pod warunkiem wykonywania badań ultrasonograficznych spływu chłonnego co 3-4 miesiące (podstępowanie preferowane) lub,

b) można rozważyć radykalną limfadenektomię (CLND), gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20% chorych (szczególnie przy wielkości mikroprzerzutu > 1 mm).

Obecnie w praktyce klinicznej CLND wykonywana jest jedynie u chorych o bardzo dużym ryzyku przerzutów w węzłach chłonnych pozawartowniczych, jak duży rozmiar przerzutu do węzła wartowniczego, zajęcie przerzutami >2 węzłów wartowniczych, czy naciek pozatorebkowy węzła wartowniczego.

Przed podjęciem decyzji o rozległych miejscowych zabiegach chirurgicznych, konieczna jest ocena stopnia zaawansowania obejmująca techniki obrazowania o wysokiej rozdzielczości, takie jak PET-TK, TK lub MR, aby wykluczyć odległe przerzuty [PTOK 2022].

Leczenie w przypadku obecności przerzutów w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych

Klinicznie jawne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych to zmiany wykrywane w badaniu fizykalnym lub badaniach obrazowych (w 7. edycji AJCC cechę tę określano jako makroskopowo widoczne przerzuty w węzłach chłonnych). W przypadku potwierdzenia przerzutu czerniaka w jawnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub w badaniu histopatologicznym należy wykonać limfadenektomię w zakresie regionalnego spływu chłonnego.

Kwalifikując chorych do limfadenektomii, należy oprzeć się na badaniu klinicznym oraz analizach obrazowych. Należy przeprowadzić szczegółowe badania obrazowe, takie jak PET-TK, TK (zwłaszcza miednicy przy podejrzeniu przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych lub zasłonowych) lub MR, aby wykluczyć obecność przerzutów odległych. Badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów do mózgu wykonuje się zawsze w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i w stopniu IIIC.

Prospektywne badania kliniczne nie potwierdziły korzyści płynących z wykonania elektywnej limfadenektomii u chorych bez klinicznych cech przerzutów czerniaka w węzłach chłonnych.

Obecnie limfadenektomię u chorych na czerniaki skóry wykonuje się tylko w przypadku stwierdzenia przerzutów na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej (w szczególnych przypadkach – biopsja chirurgiczna) z powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych lub w niektórych przypadkach po potwierdzeniu obecności przerzutu w wartowniczych węzłach niepodejrzanych klinicznie spływów chłonnych [PTOK 2022].

Limfadenektomia terapeutyczna

Zakres terapeutycznej limfadenektomii w czerniakach skóry jest następujący:

- w spływie pachowym należy usunąć wszystkie węzły chłonne zgodnie z definicją anatomiczną (3 grupy węzłów chłonnych wraz z powięziami je otaczającymi: piętro dolne – węzły przysutkowe i podłopatkowe, piętro środkowe – węzły środkowe pachy, piętro górne – węzły żyły pachowej i podobojczykowej);
- w spływie pachwinowym należy usunąć węzły chłonne okolicy pachwinowo-udowej, leżące poniżej więzadła pachwinowego w trójkącie udowym wraz z powięziami mięśni uda, węzły biodrowe leżące wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych (ewentualnie także wewnętrznych i wspólnych) oraz węzły chłonne dołu zasłonowego (w przypadku przerzutów zdiagnozowanych w węzłach wartowniczych należy ograniczyć limfadenektomię jedynie do węzłów pachwinowych);
- w spływie szyjnym można wykonać operacje zmodyfikowane spełniające postulat maksymalnej doszczętności zabiegu, przy czym z reguły usuwa się struktury szyi zawierające węzły chłonne powierzchowne (przednie i tylne) oraz głębokie w jednym bloku, ograniczonym od tyłu powięzią głęboką szyi, od przodu mięśniem szerokim szyi.

W niektórych przypadkach istnieje konieczność wykonania limfadenektomii w obrębie dołu podkolanowego lub łokciowego.

W przypadku izolowanych przerzutów do węzłów chłonnych czerniaka z tak zwanego nieznanego ogniska pierwotnego stosuje się takie same zasady leczenia chirurgicznego i systemowego [PTOK 2022].

2.6.3 Ogniska satelitarne, przerzuty *in-transit* i wznowa miejscowa

Podstawową metodą leczenia miejscowego wznowy miejscowej i przerzutów *in-transit* jest leczenie chirurgiczne. Powinno ono być zindywidualizowane i uwzględniać liczbę zmian, wielkość, lokalizację i przebieg kliniczny. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (<10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Po resekcji należy kwalifikować chorego do systemowego leczenia uzupełniającego. W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu *in-transit* czerniaków skóry.

W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych powinno się rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek – T-VEC, PV-10 lub interleukina 22 – nieobjęte

wykazem świadczeń gwarantowanych) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (świadczenie refundowane w Polsce) lub leczenie systemowe. W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP) najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu (indywidualne decyzje refundacyjne); brak możności zastosowania HILP jest wskazaniem do systemowego leczenia [PTOK 2022].

2.6.4 Czerniaki zlokalizowane w obrębie błon śluzowych

Niezależnie od lokalizacji pierwotnej podstawowym leczeniem jest radykalne wycięcie chirurgiczne w granicach tkanek zdrowych; nie zidentyfikowano zalecanych marginesów chirurgicznych.

Tab. 4 Czerniak błon śluzowych rejonu głowy i szyi (wg TNM staging AJCC UICC 8th edition) [PTOK 2022].

Guz pierwotny (T)	
T3	Zmiany ograniczone do błony śluzowej i tkanek miękkich bezpośrednio znajdujących się pod nią, niezależnie od grubości lub największego wymiaru, np. wieloogniskowe zmiany jamy nosej, zmiany pigmentacyjne lub bez pigmentu jamy ustnej, gardła lub krtani
T4	Zmiany średnio lub bardzo zaawansowane
T4a	Zmiany średnio zaawansowane Zmiany naciekają głęboko tkanki miękkie, chrząstkę, kość lub pokrywają skórę
T4b	Zmiany bardzo zaawansowane Zmiany obejmują mózg, oponę twardą, podstawę czaszki, nerwy czaszkowe (IX, X, XI, XII), tętnicę szyjną, przestrzeń przedkręgową lub struktury śródpiersia
Regionalne węzły chłonne (N)	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych są obecne
Przerzuty odległe (M)	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe są obecne

Dane dotyczące leczenia czerniaków błoń śluzowych w lokalizacji błon śluzowych rejonu głowy i szyi są ograniczone. W stopniach T3, N0-1 oraz T4a, N0-1 postępowaniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny. W stopniu T4b leczenie chirurgiczne nie jest zalecane, a postępowanie powinno być ustalane w zespołach wielodyscyplinarnych. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych szyjnych zalecanym postępowaniem jest limfadenektomia szyjna z następową radioterapią. Pooperacyjna radioterapia ogniska pierwotnego poprawia kontrolę lokoregionalną choroby i jest zalecana w większości przypadków. W przypadku czerniaków zlokalizowanych w okolicy odbytu/odbytnicy nie stwierdzono korzyści z wykonywania amputacji brzuszno-kroczowej, jeżeli możliwe jest wykonanie resekcji miejscowej. Resekcja radykalna pod postacią brzuszno-kroczowej resekcji odbytnicy może być uzasadniona w następujących sytuacjach klinicznych:

- jeśli szerokie wycięcie miejscowe skutkowałoby upośledzeniem funkcji odbytu;

- jeśli stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych krezkowych (bez obecności przerzutów w innych organach);
- jeśli nie można przeprowadzić resekcji z marginesem R0 bez wykonania resekcji odbytnicy;
- w przypadku operacji ratunkowej, jeśli w badaniu patologicznym stwierdzono marginesy R1 lub doszło do wznowy miejscowej.

Uzupełniająca radioterapia znajduje zastosowanie na zasadach ogólnych w przypadku nieradykalnej resekcji w ocenie mikroskopowej. W niektórych lokalizacjach; jak czerniaki odbytu czy sromu; zaleca się wykonanie biopsji węzłów wartowniczych [PTOK 2022].

2.6.5 Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest obecnie postępowaniem standardowym. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.

Leczenie uzupełniające systemowe może być stosowane po dodatniej biopsji węzła wartowniczego bez konieczności uzupełniającej limfadenektomii. Leczenie dostępne jest w Polsce w ramach obowiązującego programu lekowego B.59.

Obecnie w systemowym leczeniu uzupełniającym w klinicznej praktyce u chorych po radykalnym wycięciu przerzutów w III stopniu zaawansowania (przerzutów do węzłów chłonnych lub *in transit*/satelitoza) stosuje się dabrafenib z trametynibem (tylko chorzy z obecną mutacją w genie BRAF), pembrolizumab oraz niwolumab (ten ostatni również po metastazektomii w stopniu IV). Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jaki leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (tylko u chorych z obecną mutacją w genie BRAF).

Radioterapia jako leczenie uzupełniające może być rozważana tylko w zindywidualizowanych przypadkach i nie jest zalecana standardowo.

Trwają badania nad zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) w grupie chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami lokoregionalnymi.

Immunoterapia

- **Interferon alfa-2b** - zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB-III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie; nie jest objęty refundacją w leczeniu uzupełniającym w Polsce i wykazuje mniejszą skuteczność niż inne leki stosowane obecnie w leczeniu uzupełniającym;
- **Ipilimumab** - w Stanach Zjednoczonych zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; nie jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Polsce;

- **Niwolumab** - obecne wskazanie zarejestrowane i refundowane to leczenie chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV;
- **Pembrolizumab** - jest zarejestrowany obecnie we wskazaniu leczenie uzupełniające przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, ale jest refundowany w Polsce wyłącznie w stopniu III;
- **Pozostałe leki immunologiczne** - inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.

Terapia ukierunkowana molekularnie

- **Dabrafenib z trametynibem** - zastosowanie rocznego, uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu > 1 mm, IIIB/C) wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo.

Radioterapia uzupełniająca

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować: rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami, obecność „dodatnich" marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm.

W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być: obecność naciekania pozatorebkowego węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu >3 cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. Wyniki jedynego zakończonego badania z losowym doborem chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej RTH (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej RTH powinno być ograniczone. Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND [PTOK 2022].

2.6.6 Leczenie chorych w stadium uogólnienia

Czynnikami o znamiennym znaczeniu rokowniczym u chorych na czerniaka w stopniu IV są stan sprawności (wg skali ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*), poziom aktywności LDH oraz lokalizacja ognisk przerzutowych. W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub leczenia systemowego w IV stopniu zaawansowania należy dokonać oceny aktywności choroby za pomocą badań obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem lub PET-TK; MRI mózgu z kontrastem).

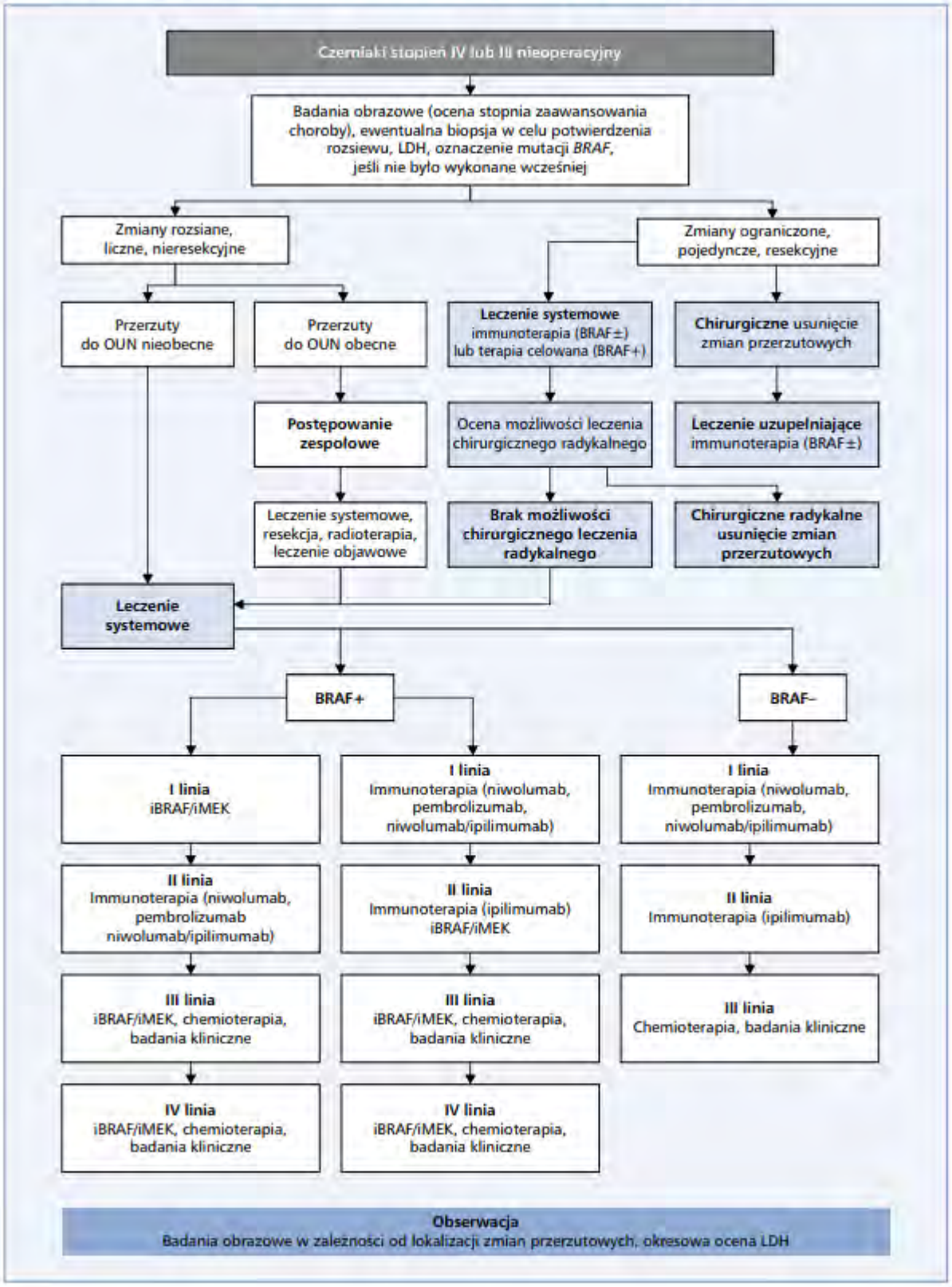
W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy zawsze rozważać możliwość chirurgicznego usunięcia zmian – podobnie należy postąpić przy izolowanych (choć niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów miąższowych, a następnie podjąć decyzję co do kwalifikacji chorego do leczenia uzupełniającego niwolumabem. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, których stwierdzenie nakazuje w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależna od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktycznego lub radiochirurgii) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko BRAF. Nie ma wskazań do napromieniania całego mózgowia (WBRT) w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym przerzutów czerniaka do OUN, gdyż nie poprawia to wyników leczenia.

W postępowaniu paliatywnym RTH znajduje również zastosowanie u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból).

Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych (dakarbazyna to jedyny lek zarejestrowany w uogólnionym czerniaku), wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 (ipilimumab) lub anty-PD1 (niwolumab, pembrolizumab) hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem lub enkorafenib z binimetynibem). Leczenie wymienionymi lekami jest refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.59. Leczenie systemowe powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających pełny zakres możliwości terapeutycznych. Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych [PTOK 2022].

Schemat leczenia chorych w stadium uogólnienia przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Tab. 5 Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III [PTOK 2022].



Tab. 6 Opcje lecznicze u chorych w razie nawrotu do stadium choroby nieresekcyjnej po leczeniu uzupełniającym [PTOK 2022].

Leczenie adjuwantowe	Leczenie pierwszej linii w sytuacji przerzutów, gdy nawrót choroby wystąpił w czasie leczenia uzupełniającego lub w okresie < 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego		Leczenie pierwszej linii w sytuacji przerzutów, gdy nawrót choroby wystąpił w okresie > 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego	
	Mutacje *BRAF*	***BRAF* WT (*wild type*)**	**Mutacje *BRAF***	***BRAF* WT (*wild type*)**
Anty-PD-1	Anty-BRAF/MEK Ipilimumab + niwolumab Ipilimumab	Ipilimumab + niwolumab Ipilimumab	Anty-BRAF/MEK Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Ipilimumab	Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Ipilimumab
Anty-BRAF/MEK	Anty-PD-1 Ipilimumab + niwolumab		Ipilimumab + niwolumab Anty-PD-1 Anty-BRAF/MEK Ipilimumab	

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 01.08.2023 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2022];
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2021, ESMO Cons 2020];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2024];
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [ASCO 2023];

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w zidentyfikowanych wytycznych.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS (II, 2A). Interferon alfa-2b (IFN-alfa-2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań ECOG - ECOG 1684 - został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zawansowania IIB-III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie. **Leczenie stopni I-III (operacyjnych):** • U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak in situ - margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm - margines 1 cm, czerniak grubości >2 mm - margines 2 cm) (I, 1). • Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa ≥0,8 mm lub z (mikro-) owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b-T4b) (I, 1). • Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednoczasowo z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. • Limfadenektomia po dodatnim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana (I, 2A). • Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 2A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab) (I, 1). • Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II, 1). Jakość naukowych dowodów I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności II - Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością III - Prospektywne badania kohortowe IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów Siła zaleceń 1 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego 2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego 2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
ESMO 2021, ESMO Cons 2020 (Europa)	Wg wytycznych ESMO leczenie choroby lokoregionalnej może obejmować leczenie adjuwantowe w zależności od tego, czy pacjenci wykazują pozytywne wyniki po SND. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem wycięcia węzła wartowniczego ESMO zaleca CLND z leczeniem adjuwantowym lub bez niego. ESMO zauważa, że w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem wycięcia węzła wartowniczego unikanie CLND jest uzasadnione na podstawie wyników badań MSLT-II i DeCOG-SLT. Monoterapia inhibitorem BRAF (BRAFi) nie może być zalecana jako leczenie uzupełniające czerniaka w stopniu zaawansowania IIC [BRIM8]. **W niektórych przypadkach można rozważyć leczenie uzupełniające:** • Radioterapię adjuwantową można rozważyć w przypadku nieodpowiednich marginesów resekcji czerniaka lentiginalnego; mikroskopijnego guza na marginesie (tylko wtedy, gdy druga operacja nie jest odpowiednia) lub po resekcji rozległego nowotworu. • Leczenie adjuwantowe można rozważyć u pacjentów z całkowicie wyciętym czerniakiem *in transit* lub mikroprzerzutami, w tym u pacjentów bez dowodów na przerzuty węzłowe. • Radioterapia adiuwantowa może być przydatna u pacjentów wysokiego ryzyka, u których kontrola regionalna jest głównym problemem i/lub u których leczenie systemowe nie jest możliwe. • Zaleca się ograniczone zastosowanie adjuwantowego IFNa do określonych sytuacji, takich jak pacjenci z owrzodzeniem w stopniu zaawansowania IIC i gdzie zatwierdzone nowe leki nie są dostępne [Ives 2017]. Siła dowodów I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Poziom zalecenia A - silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalnie zalecane; D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, generalnie niezalecane; E - silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.
ESMO-MCBS 2022	Pembrolizumab we wskazaniu „leczenie uzupełniające dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, którzy przeszli całkowitą resekcję" uzyskał ocenę A wg ESMO-MCBS Scorecard. Oceny: A - znacząca korzyść ze stosowania leku, B - znacząca korzyść ze stosowania leku, C - nieznacząca korzyść ze stosowania leku.
NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)	**Opcje systemowej terapii uzupełniającej dotyczącej czerniaka skóry w stopniu zaawansowania II i III:** • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest udział w badaniu klinicznym, obserwacja lub w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania IIB lub IIC [a,zz]: pembrolizumab [1] lub niwolumab [1] i/lub lokoregionalna terapia radiacyjna[bb] w celu redukcji ryzyka nawrotu [2B]. • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu z biopsją węzła wartowniczego, zalecenia zależą od tego czy węzeł wartowniczy jest dodatni czy ujemny: o Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest ujemny, zaleca się udział w badaniu klinicznym, obserwację lub w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania IIB lub IIC [a,zz]: pembrolizumab [1] lub niwolumab [1] i/lub lokoregionalna terapia radiacyjna[bb] w celu redukcji ryzyka nawrotu [2B]. o Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest dodatni, pacjenci powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla stopniu zaawansowania III. • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III A-D z dodatnim węzłem wartowniczym, preferowanymi schematami leczenia uzupełniającego są pembrolizumab, niwolumab i dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 lub obserwacja. • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznie dodatnim węzłem, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest terapia systemowa (preferowane schematy: pembrolizumab, niwolumab i dabrafenib/trametynib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600) i/lub terapia miejscowa lub obserwacja [1, 2B]. • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznym przerzutem satelitarnym/*in transit*, którzy mają ograniczoną chorobę resekcyjną, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest leczenie systemowe (preferowane schematy: pembrolizumab, niwolumab i dabrafenib/trametynib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600) lub obserwacja [1]. **O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.** [a] Patologiczna ocena stopnia zaawansowania (z biopsją węzła wartowniczego) jest zdecydowanie zalecana w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC przed rozważeniem adiuwantowego leczenia pembrolizumabem lub niwolumabem w celu zwiększenia ryzyka/korzyści dla pacjenta i optymalizacji miejscowej/regionalnej kontroli choroby. [zz] Adiuwantowy pembrolizumab lub niwolumab jest skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów w przypadku resekowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Konieczna jest jednak dłuższa obserwacja w celu oceny wpływu adiuwantowej terapii pembrolizumabem lub niwolumabem na OS. Klinicyści rozważający adiuwantową terapię **pembrolizumabem** lub niwolumabem w przypadku chorób w stopniu zaawansowania IIB lub IIC powinni przeprowadzić szczegółową dyskusję z pacjentem, aby rozważyć zalety i wady z leczenia w porównaniu z toksycznością. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz stopnia zaawansowania choroby, obejmują wiek pacjenta, stan sprawności, osobistą/rodzinną historię chorób autoimmunologicznych i tolerancję ryzyka. [bb] Terapie radiacyjną w miejscu wyciętego guza pierwotnego należy rozważyć u wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka na podstawie histologii desmoplastycznej i/lub neurotropizmu. Kategoria dowodów 1 - w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2B - opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 - opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.
ASCO 2023 (Stany Zjednoczone)	Adiuwantowa terapia pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C (Typ: Oparte na dowodach; Jakość dowodów: Umiarkowana; Siła rekomendacji: Silny). Adiuwantowa terapia nie powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stopniu zaawansowania IIA poza rejestracją w badaniu klinicznym (Typ: Nieformalny konsensus; Jakość dowodów: Nie dotyczy; Siła rekomendacji: Silny). W przypadku pacjentów z chorobą resekcyjną w stopniu zaawansowania IIIA/B/C/D, bez mutacji BRAF, należy zaoferować następujące opcje: niwolumab przez 52 tygodnie lub pembrolizumab przez 52 tygodnie. Ipilimumab i interferon interferon nie są zalecane do rutynowego stosowania w terapii adjuwantowej. (Typ: Oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: Wysoka; Siła zalecenia: Silny). Pacjentom z resekowaną chorobą w stopniu zaawansowania IIIA/B/C/D z mutacją BRAF (V600E/K) należy zaoferować następujące opcje leczenia (bez szczególnej kolejności) niwolumab przez 52 tygodnie lub pembrolizumab przez 52 tygodnie lub dabrafenib plus trametynib przez 52 tygodnie. (Typ: Oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: Wysoka; Siła zalecenia: Silny). Jakość dowodów: Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne. Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (*ang. relapse-free survival*); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; IFN-alfa-2b - Interferon alfa-2b; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SND - usunięcie wartowniczego węzła chłonnego (*ang. sentinel lymph node dissection*); CLND - całkowite usunięcie węzłów chłonnych (*ang. complete lymph node dissection*); anty-PD-1 - białko przeciw programowanej śmierci komórki 1 (*ang. anti-programmed cell death protein*); AJCC8 - Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka 8 edycja (*ang. American Joint Committee on Cancer*); BRAF - kinaza białkowa serynowo-treoninowa aktywującą szlak sygnałowy kinazy MAP/ERK; BRAF V600E/K - mutacja BRAF;

Podsumowując, zidentyfikowano 4 wytyczne dotyczące postępowania w czerniaku skóry. Spośród nich tylko 1 wytyczne zostały wydane przez polską organizację - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Mimo, iż pochodzą one z 2022 roku, a więc nie uwzględniają najnowszych terapii, zdecydowano się na włączenie ich do przeglądu, gdyż brak jest aktualniejszych danych.

Ponadto, przeanalizowano wytyczne ogólnoeuropejskie i amerykańskie. Dokonano analizy wytycznych w celu podsumowania terapii obecnie stosowanych w praktyce klinicznej.

Analizujący wyniki przeglądu wytycznych klinicznych należy mieć na uwadze, że w Unii Europejskiej lek Keytruda do stosowania w terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji został zarejestrowany 19 maja 2022 r.

Podstawową opcją leczenia chirurgicznego zalecaną w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania II w wytycznych NCCN 2024 dotyczących czerniaka skóry jest szerokie wycięcie z lub bez biopsji węzła wartowniczego; marginesy chirurgiczne wycięcia zależą od głębokości czerniaka. Od połowy lat 90. SLNB jest standardową praktyką określania stopnia

zaawansowania i rokowania. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy przeszli szerokie wycięcie bez biopsji węzła wartowniczego, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest rejestracja w badaniu klinicznym, obserwacja, pembrolizumab (w przypadku pacjentów w stopnia zaawansowania IIB lub IIC) lub lokoregionalna terapia radiacyjna. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu z biopsją węzła wartowniczego wytyczne sugerują schemat leczenia pembrolizumabem w przypadku, gdy wynik biopsji węzła wartowniczego ma wartość dodatnią (potwierdzenie czerniaka stopnia III). Jeśli wynik jest ujemny, zaleca się rozpoczęcie badania klinicznego, obserwacji, leczenia pembrolizumabem (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) lub lokoregionalnej terapii radiacyjnej jako leczenia adjuwantowego.

Wytyczne PTOK 2022 sugerują zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III.

Według wytycznych ESMO 2021 monoterapia inhibitorem BRAF (BRAFi) nie może być zalecana jako leczenie uzupełniające czerniaka w stopniu zaawansowania IIC. ESMO również zaleca ograniczone zastosowanie adjuwantowego IFNa do określonych sytuacji, takich jak pacjenci z owrzodzeniem w stopniu zaawansowania IIC.

Według oceny ESMO-MCBS pacjenci odnoszą znaczącą korzyść ze stosowania pembrolizumabu we wskazaniu „leczenie uzupełniające dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, którzy przeszli całkowitą resekcję" (wynik A w ocenie ESMO-MCBS)*.

Według wytycznych ASCO 2023 adjuwantowa terapia pembrolizumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy, zapisami proponowanej treści programu lekowego oraz zarejestrowanym wskazaniem dla pembrolizumabu, populację docelową stanowią dorośli z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji

Oszacowanie liczebności przedstawiono w rozdziale dotyczącym epidemiologii (2.5).

* ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku Keytruda® do stosowania w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji została wydana 19 maja 2022 r.

Lek Keytruda® w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu zaawansowania IIB-C został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 3 grudnia 2021 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku Keytruda® (pembrolizumab). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego aktualnej na dzień 18.09.2023 r. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml - 1 fiolka 4 ml - EAN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB i IIC, po całkowitej resekcji
Dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut
Droga podania	podanie dożylne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	humanizowane przeciwciało monoklonalne, 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 mikrośrodowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwszego pozwolenie: 17 lipca 2015 r. Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 24 marca 2020 r. Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czerniak; Niedrobnokomórkowy rak płuca; Klasyczny chłoniak Hodgkina; Rak urotelialny; Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; Rak nerkowokomórkowy; Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania; Rak jelita grubego; Rak przełyku; Potrójnie ujemny rak piersi; Rak endometrium; Rak szyjki macicy
Status leku sierocego	Tak (w Stanach Zjednoczonych, we wskazaniach: drobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, czerniak, rak wątrobowokomórkowy u dorosłych, rak neuroendokrynny skóry, rak płaskonabłonkowy przełyku, pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia, gruczolakorak żołądka, rak przełyku, rzadki rak żołądka).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

Produkt leczniczy Keytruda® 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.

Produkt leczniczy Keytruda® 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.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano

wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*)

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stopniu zaawansowania potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Rak endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥1.

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, *gastro-oesophageal junction*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

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.

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

W leczeniu adjuwantowym czerniaka lub RCC, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

Sposób podania

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.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).

Kod ATC: L01FF02.

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 mikrośrodowisku guza.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (pembrolizumab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, Sacharoza, Polisorbat 80 (E433)).

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.7 Działania niepożądane

W Tab. 10 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tab. 10 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem†.

Częstość	Działania niepożądane*		
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często			infekcje dróg moczowych
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia	niedokrwistość
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, limfopenia	neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia, immunologiczna trombocytopenia	eozynofilia	eozynofilia

Częstość	Działania niepożądane*		
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Rzadko	limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa	niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną[a]	reakcja związana z infuzją dożylną[a]	reakcja związana z infuzją dożylną[a]
Niezbyt często	sarkoidoza*		
Rzadko		sarkoidoza	
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie tarczycy*, nadczynność tarczycy*	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy*
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy*	zapalenie przysadki mózgowej*	zapalenie przysadki mózgowej*
Rzadko	niedoczynność przytraczyc	niedoczynność przytraczyc	niedoczynność przytraczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hipokalcemia, hiponatremia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		bezsenność	
Często	bezsenność		bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, ból głowy, zaburzenia smaku	ból głowy, zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Epilepsja, zespół miasteniczny*	epilepsja, zapalenie mózgu*	zespół miasteniczny*, zapalenie mózgu*
Rzadko	zapalenie mózgu* , zespół Guillain-Barré* , zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*	zespół Guillain-Barré*, zespół miasteniczny	zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka*		zapalenie błony naczyniowej oka*
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	zapalenie błony naczyniowej oka*	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca[‡] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca[‡] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca[‡] (w tym migotanie przedsionków)

Częstość	Działania niepożądane*		
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	zapalenie mięśnia sercowego*, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		zapalenie naczyń*	zapalenie naczyń*
Rzadko	zapalenie naczyń*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha* , zaparcia	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenie trzustki*
Niezbyt często	zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	owrzodzenie przewodu pokarmowego*
Rzadko	perforacja jelita cienkiego	perforacja jelita cienkiego	perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	zapalenie wątroby*	zapalenie wątroby*	zapalenie wątroby*
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka*, świąd*	wysypka*, łysienie, świąd*	wysypka*, świąd*
Często	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne*, suchość skóry, rumień, zapalenie skóry, wyprysk, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne* , trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, rumień
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, bielactwo*, rogowacenie liszajowate*, grudki	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate*, grudki, łuszczyca, bielactwo*, wyprysk
Rzadko	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	zmiana koloru włosów, rumień guzowaty, zespół Stevensa-Johnsona	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów, zapalenie mięśni*	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów, bóle kończyn, zapalenie mięśni*
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni*, zapalenie stawów*	bóle kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie stawów*
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek*
Niezbyt często	zapalenie nerek*	zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	

Częstość	Działania niepożądane*		
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	

†Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 10 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

‡Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

*Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- 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),
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna),
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy),
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy),
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym),
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa),
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej),
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa),
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie),
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu),
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna),
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego),
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych),
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyniówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciałka rzęskowego),
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego),
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic),
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym),
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu),

- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit),
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym),
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy),
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby),
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym),
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych),
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych),
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające 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),
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek),
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy),
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręcz szyi),
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza),
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym),
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien),
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek),
- obrzęki (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).

3.1.8 Kompetencje personelu

Lek Keytruda® przez wzgląd na swoją formę podania (i.v. w infuzji) powinien być ordynowany przez wykwalifikowany personel medyczny.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 roku, pembrolizumab (Keytruda®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowana technologia jest refundowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)", lecz w bardziej zaawansowanych stopniach choroby tj:

- jako leczenie uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych po całkowitej resekcji,
- w I lub II linii leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Poniżej wymieniono wskazania, w ramach których pembrolizumab (Keytruda®) jest refundowany w Polsce [Obwieszczenie MZ] oraz przedstawiono poziom finansowania leku w tabeli:

- zaawansowany rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20) - refundacja w ramach programu lekowego B.4 [Program lekowy B.4];
- niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) - refundacja w ramach programu lekowego B.6 [Program lekowy B.6];
- potrójnie ujemny rak piersi (ICD-10: C50) - refundacja w ramach programu lekowego B.9.FM [Program lekowy B.9.FM];
- rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym (ICD-10: C64) - refundacja w ramach programu lekowego B.10 [Program lekowy B.10];
- płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) - refundacja w ramach programu lekowego B.52 [Program lekowy B.52];
- płaskonabłonkowy rak przełyku, miejscowo zaawansowany gruczolakorak przełyku, HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C15-C16) - refundacja w ramach programu lekowego B.58 [Program lekowy B.58];
- czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) - refundacja w ramach programu lekowego B.59 [Program lekowy B.59].

Tab. 11. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu na dzień 26.10.2023.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C, po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego B.59 „Leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)". Proponowana treść programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 1.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2022 roku, produkt leczniczy Keytruda® w leczeniu czerniaka w stopniu zaawansowania IIB-C nie jest refundowany, natomiast jest refundowany w leczeniu:

- zaawansowanego raka jelita grubego [Program lekowy B.4],
- niedrobnokomórkowego raka płuca [Program lekowy B.6],
- potrójnie ujemnego raka piersi [Program lekowy B.9.FM],

- raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym [Program lekowy B.10];
- płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani [Program lekowy B.52],
- płaskonabłonkowego raka przełyku, miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku, HER-2 ujemny gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego [Program lekowy B.58]
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (leczenie uzupełniające po resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych, czerniak w stopniu zaawansowania III (rak nieoperacyjny) lub IV) [Program lekowy B.59].

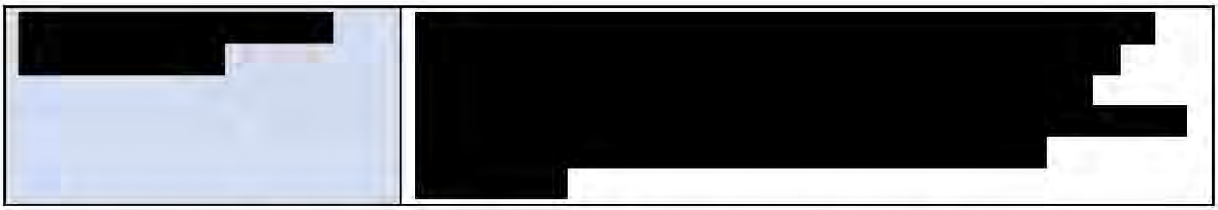
Wnioskowane warunki objęcia refundacją spowodują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności "bezpłatnie". W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie). Ponadto z uwagi na finansowanie wnioskowanego leku w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

[redacted] W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego opisano założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab



3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania Keytruda® ze środków publicznych w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności "bezpłatnie" [*Ustawa refundacyjna*].

Analizowana technologia będzie kwalifikowała się do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie stanowiska, jakie Agencja Oceny Technologii Medycznych wydała w sprawie terapii pembrolizumabem w zakresie wskazań dotyczących różnych stopni zaawansowania czerniaka. Data ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 03.08.2023 r.

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem.

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019r. Opinia Prezesa nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019r.	leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) (leczenie adjuwantowe)	negatywna	pozytywna warunkowo

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019r. Opinia Prezesa nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019r.	leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2017 z dnia 20 listopada 2017r. Opinia Prezesa nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017r.	rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2017r. Rekomendacja Prezesa nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016r.	czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 03.08.2023 r.):

- Wielka Brytania - http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz https://www.nlm.nih.gov/hsrph.html,
- Szkocja - http://www.scottishmedicines.org.uk/,
- Walia - http://www.awmsg.org/,
- Irlandia - http://www.ncpe.ie/,
- Francja - http://www.has-sante.fr/,
- Holandia - http://www.zorginstituutnederland.nl/,
- Niemcy - https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/,
- Australia - http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au/,
- Nowa Zelandia - http://www.pharmac.health.nz/,
- Kanada — https://www.cadth.ca/.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Opinia	Treść i uzasadnienie
NICE, 2022	Pozytywna	Decyzja pozytywna. Pembrolizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu uzupełniającym całkowicie wyciętego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC u osób w wieku 12 lat i starszych. Zalecenie obowiązuje tylko wtedy, gdy firma dostarcza pembrolizumab zgodnie z umową handlową. Dowody kliniczne wskazują, że adjuwantowe leczenie pembrolizumabem wydłuża czas życia osób bez nawrotu raka i pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu z placebo.
NHS Scotland, 2023	Pozytywna	Decyzja pozytywna. Przeżycie wolne od nawrotu choroby było znacząco dłuższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu z placebo w badaniu III fazy z udziałem młodzieży i dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC.
AWMSG, 2022	-	Wykluczone ze względu na ocenę NICE. Produkt spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG ze względu na ocenę NICE.
NCPE, 2022	-	Ocena w fazie przygotowań. Status oceny: Pełna raport HTA otrzymany od Wnioskodawcy.
HAS, 2023	Pozytywna	Zezwolenie na wczesny dostęp przyznane dla Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu "W monoterapii w leczeniu adiuwantowym (dorosłych i) młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC, którzy przeszli całkowitą resekcję.
HAS, 2022	Pozytywna	Pozytywna opinia dla refundacji leku Keytruda (pembrolizumab): • jako monoterapia w leczeniu adiuwantowym dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, u których wykonano całkowitą resekcję. Wykazano znaczącą korzyść kliniczną oraz niewielką kliniczną wartość dodaną.
G-BA, 2023	Pozytywna	Decyzja pozytywna. Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej.
IQWIG, 2022	Pozytywna	Decyzja pozytywna. Ocena produktu leczniczego przekazana do G-BA w celu publikacji.
CADTH, 2022	warunkowo pozytywna	CADTH zaleca, aby pembrolizumab był refundowany w leczeniu uzupełniającym dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat i starszych) z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC po całkowitej resekcji tylko wtedy, gdy spełnione zostaną określone warunki:

Organizacja, rok	Opinia	Treść i uzasadnienie
		• pembrolizumab powinien być przepisywany w ambulatoryjnej klinice onkologicznej i powinien być nadzorowany i/lub podawany w instytucjach posiadających doświadczenie w stosowaniu immunoterapii; • pembrolizumabu nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; • obniżenie ceny; • należy rozważyć wykonalność planu przyjęcia rynku przez pembrolizumab; • pacjenci powinni przerwać leczenie po maksymalnie 17 cyklach adiuwantowego leczenia pembrolizumabem; • należy zaprzestać refundacji pembrolizumabu u pacjentów, u których występuje którykolwiek z poniższych objawów: o kliniczna lub radiologiczna progresja choroby, o dowody istotnej toksyczności lub zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z pembrolizumabem; • pacjent nie może być leczony systemowo po całkowitej resekcji czerniaka; • leczenie pembrolizumabem należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego; • pacjenci z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC (zgodnie z klasyfikacją *American Joint Committee on Cancer* 2017, wydanie ósme).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczącą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji. Agencje: NICE, NHS Scotland, HAS, G-BA oraz IQWIG wydały pozytywne opinie na temat pembrolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Kanadyjska agencja CADTH wydała rekomendację pozytywną warunkując ją spełnieniem wymagań przedstawionych w Tab. 14. Ocena irlandzkiej organizacji NCPE jest w fazie przygotowań. Ocena walijskiej organizacji AWMSG została wstrzymana ze względu na ocenę wydaną przez NICE.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

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

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Obecnie w Polsce w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji nie stosuje się leczenia systemowego, a jedynie obserwację pacjenta. [PTOK 2022]

W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu adjuwantowym po resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIB-C technologią opcjonalną dla leku Keytruda, stanowi standardowe postępowanie medyczne, które stanowi obserwacja pacjenta.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Standardowe postępowanie medyczne	Jedynym komparatorem dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu jest SoC jakim jest obserwacja pacjenta, co wynika z faktu, iż obecnie nie istnieje żadna zalecana metoda leczenia adjuwantowego dla badanej populacji.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić*

z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r. [Obwieszczenie MZ], ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do postępowania standardowego i stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów po resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIB-C.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*) lub czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (TTSP, ang. *time to symptomatic tumour progression*). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *objective response rate*; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

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

W badaniach, w których oceniano immunoterapie stosowane w leczeniu resekowanego czerniaka we wczesnym stadium, najczęściej jako pierwszorzędowe punkty końcowe uwzględniano: przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*) i przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*). Wybór powyższych punktów końcowych wynika z długiego przeżycia pacjentów z czerniakiem w stadium początkowym (stopień zaawansowania II-III), a co z kolei przekłada się na potrzebę wieloletniej obserwacji w celu uzyskania krzywej przeżycia całkowitego. Wyniki metaanalizy 13 badań klinicznych (N >5 000 pacjentów), w których oceniano zastosowanie interferonu w leczeniu uzupełniającym resekowanego czerniaka w stopniu zaawansowania II-III wykazały, że RFS jest dobrym predyktorem i ważnym zastępczym punktem końcowym dla OS [Suciu 2018]. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Li, wykazały na umiarkowaną i silną korelację pomiędzy RFS i OS [Li 2023] – metaanaliza, w której uwzględniono zarówno badania II i III fazy, w których oceniano stosowanie immunoterapii w leczeniu adjuwantowym różnych chorób, w tym czerniaka. Umiarkowaną korelację (R^2 = 0,59) pomiędzy RFS i OS potwierdziła również metaanaliza adiuwantowych badań czerniaka przeprowadzona przez Coart [Coart 2020]. Zatwierdzone zastępcze punkty końcowe dla OS są dobrze akceptowane przez organy regulacyjne [FDA 2018, EMA 2017] i społeczność naukową [Kemp 2017].

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) - czas od randomizacji do zgonu;

†Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*);
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*).

Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30;
- EQ-5D-5L VAS.

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji uwzględniono:

- zdarzenia i działania niepożądane.

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

Wyselekcjonowanym punktom końcowym przypisano wagi wg systemu GRADE (ang. *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system*) oceniającego jakość dowodów i siłę zaleceń w przeglądach systematycznych i ocenach technologii medycznych (HTA). Im wyższa waga w skali 1-9, tym punkt końcowy ma większy wpływ na ocenianą technologię medyczną. Wyniki oceny przedstawia Tab. 16.

Tab. 16 Ocena wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga wg GRADE
[redacted]	
Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)	9 (krytyczna)
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*)	8 (krytyczna)
[redacted]	
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*)	7 (krytyczna)
[redacted]	
Zdarzenia i działania niepożądane	6 (wysoka)
Jakość życia	
EORTC QLQ C-30	6 (wysoka)

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej zostaną włączone poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące pembrolizumab z wybranym komparatorem lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględnione zostaną także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel raportu HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji, a także ocena aspektów ekonomicznych oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną, w porównaniu do standardowego postępowania medycznego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 17.

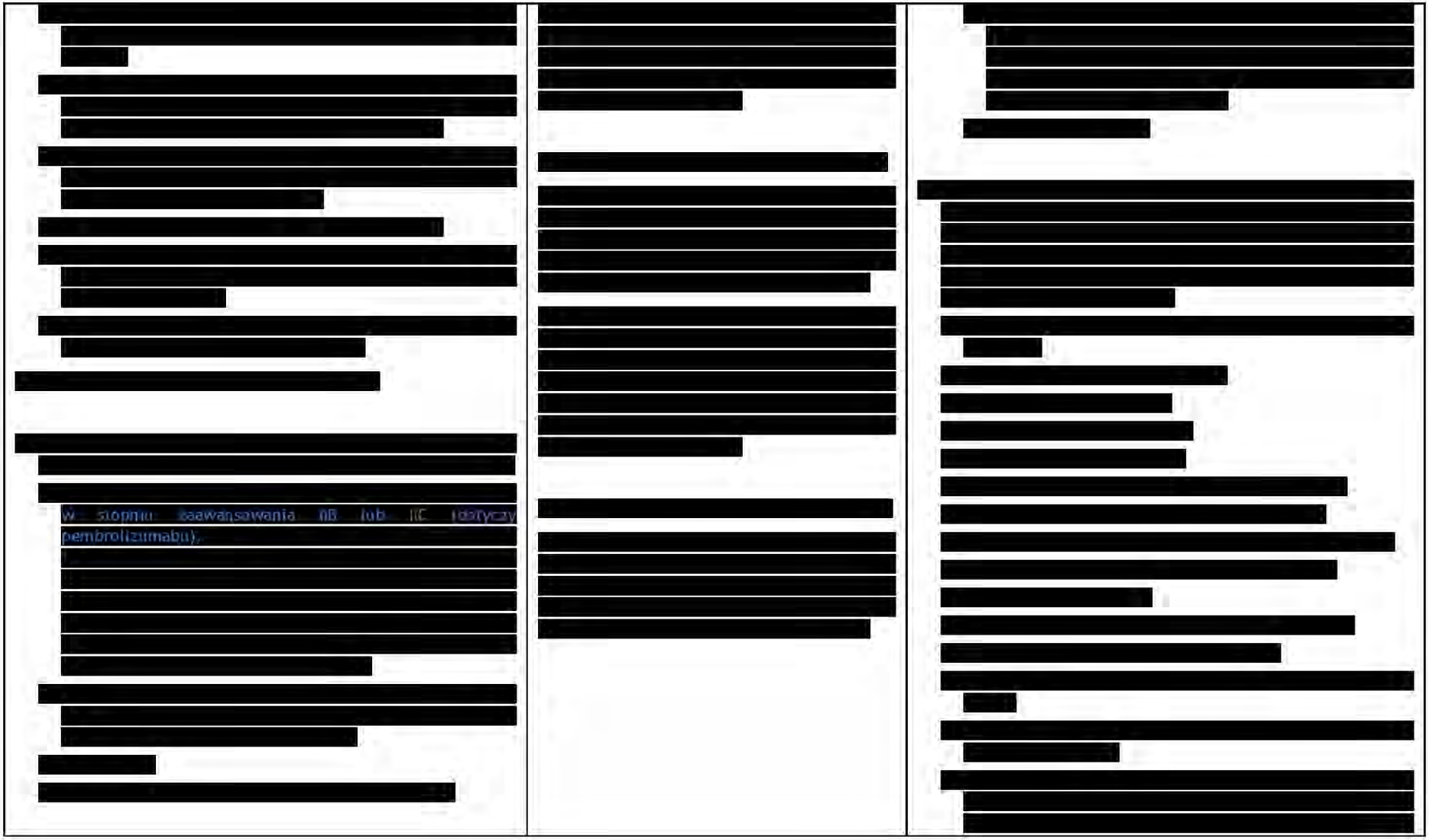
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

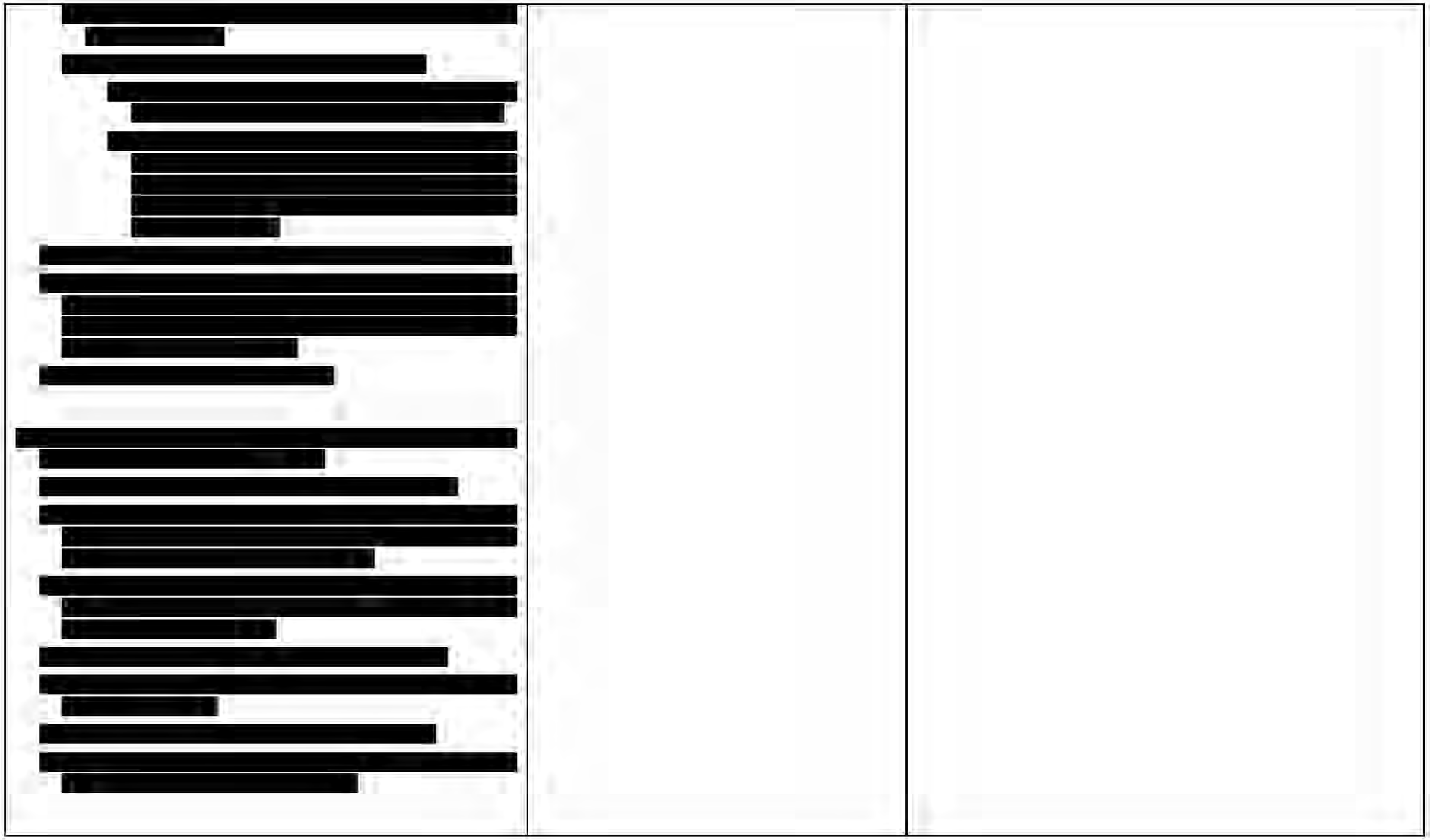
Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną i mają histologicznie/patologicznie potwierdzone nowe rozpoznanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Standardowe postępowanie medyczne określone jako obserwacja
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie wolne od nawrotu choroby • przeżycie wolne od przerzutów odległych • przeżycie całkowite Bezpieczeństwo: • zdarzenia i działania niepożądane Jakość życia
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne obejmujące randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

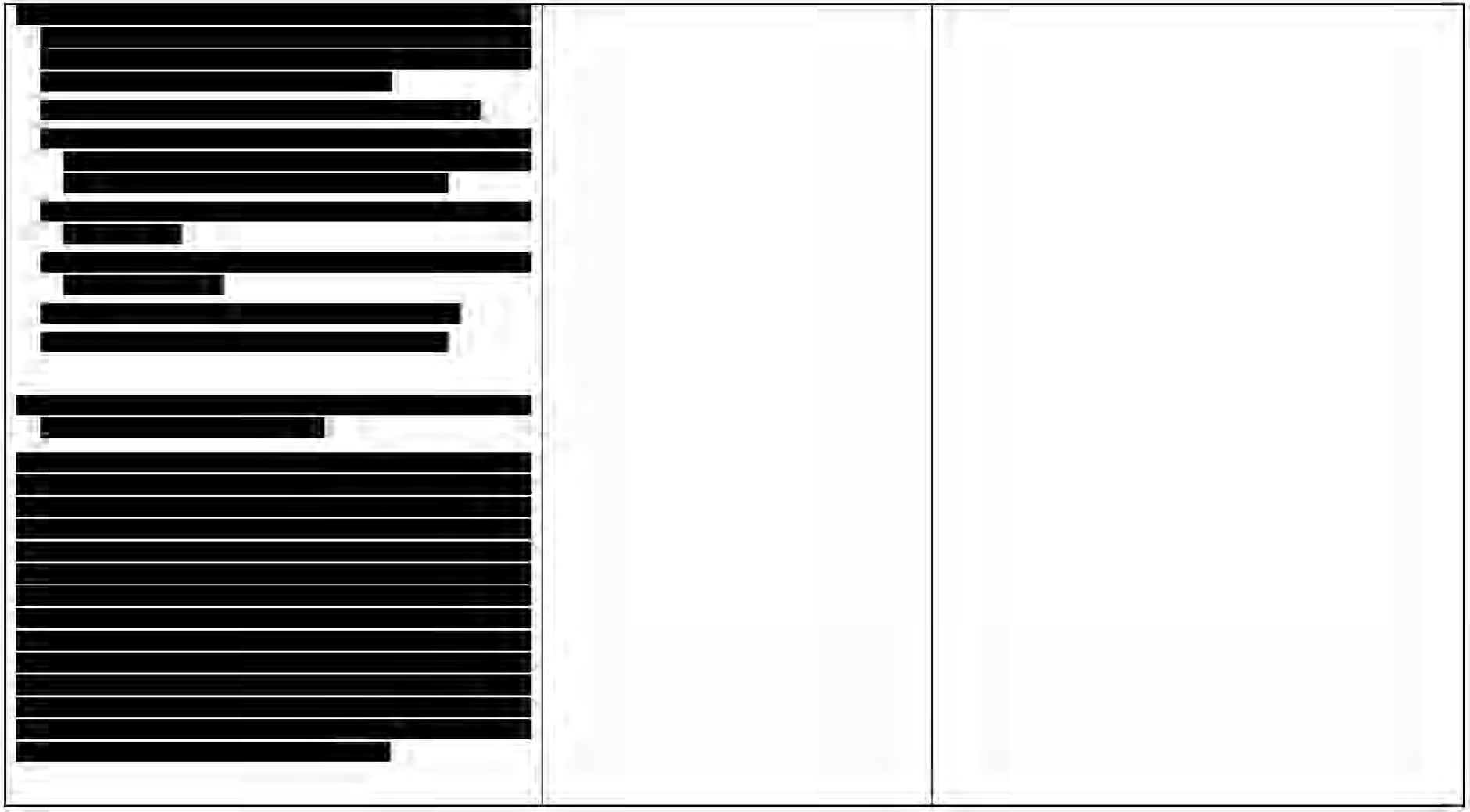
Aneks 1. Projekt opisu programu lekowego

LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10 C43)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[redacted]	[redacted]	[redacted] 3) w przypadku terapii uzupełniającej pembrolizumabem czerniaka w stopniu IIB lub IIC - ocena regionalnych węzłów chłonnych z histologiczną oceną węzła wartowniczego; [redacted]


w stopniu zaawansowania IIB (ub IIC (dotyczy
pembrolizumabu).





Spis rysunków

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

Spis tabel

Tab. 1. System ABCDE pozwalający na wstępną identyfikację części czerniaków na podstawie badania klinicznego bez użycia dodatkowych metod diagnostycznych. .. 12

Tab. 2 Klasyfikacja oceny zaawansowania według TNM AJCC/UICC z 2017 roku. [PTOK 2022] 14

Tab. 3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane dla czerniaka skóry za 2019 r. 20

Tab. 4 Czerniak błon śluzowych rejonu głowy i szyi (wg TNM staging AJCC UICC 8th edition) [PTOK 2022] 23

Tab. 5 Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III [PTOK 2022]. 27

Tab. 6 Opcje lecznicze u chorych w razie nawrotu do stadium choroby nieresekcyjnej po leczeniu uzupełniającym [PTOK 2022]. 28

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. 28

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 33

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 34

Tab. 10 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem†. 38

Tab. 11. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu na dzień 26.10.2023. 43

Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. 44

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem. 45

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. 47

Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów. 49

Tab. 16 Ocena wagi punktów końcowych wg GRADE. 53

Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 55

Bibliografia

Anforth 2012	Anforth, R.M., et al., Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. Br J Dermatol, 2012. 167(5): p. 1153-60.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 01.10.2020].
ASCO 2023	Rahul Seth et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. JCO 41, 4794-4820(2023).
Barnholtz-Sloan 2004	Barnholtz-Sloan, J.S., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol, 2004. 22(14): p. 2865-72.
BRIM8	Maio M, Lewis K, Demidov L et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(4): 510-520.
Cancer Research UK	https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer
ChPL Keytruda	dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
Coart 2020	Coart, E., et al., Evaluating the potential of relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the adjuvant therapy of melanoma with checkpoint inhibitors. European Journal of Cancer, 2020. 137: p. 171-174.
Cobimetinib 2016	Cobimetinib prescribing information. 2016, Genetech, Inc.
Davar 2014	Davar, D., et al., Advances in adjuvant therapy: potential for prognostic and predictive biomarkers. Methods Mol Biol, 2014. 1102: p. 45-69.
Davies 2011	Davies, M.A., et al., Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer, 2011. 117(8): p. 1687-96.
de la Monte 1983	de la Monte, S.M., G.W. Moore, and G.M. Hutchins, Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. Cancer Res, 1983. 43(7): p. 3427-33.
ECIS	https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-27$6-0,85$5-2022,2022$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
EMA 2017	EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017, European Medicines Agency
ESMO 2019	ESMO, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019.
ESMO Cons 2020	ESMO, ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. 2020.

Faries 2017	Faries, M.B., et al., Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med, 2017. 376(23): p. 2211-2222.
FDA 2018	FDA, Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure. 2018, Food and Drug Administration.
FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
Flaherty 2012	Flaherty, K.T., et al., Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med, 2012. 367(2): p. 107-14.
Garbe 2016	Garbe, C., et al., Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - update 2016. Eur J Cancer, 2016. 63: p. 201-217.
GBD	https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/
GCEM	Global Coalition and Euro Melanoma, MELANOMA SKIN CANCER REPOR. 2020.
Ives 2017	Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM et al. Adjuvant interferon a for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer 2017; 82: 171-183.
Kemp 2017	Kemp, R. and V. Prasad, Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? BMC Med, 2017. 15(1): p. 134
KRN A	https://onkologia.org.pl/pl/czerniak-skory-czym-jest#page-main-image
KRN B	https://onkologia.org.pl/pl/raporty
Lee 2017	Lee, A.Y., et al., Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol, 2017. 24(4): p. 939-946.
Li 2023	Li Y, Yuan S, Chen Y, Nie M, Li J, Chen G, Chen X, Zhang R, Zheng Z, Wei C, Zhou Z, Nie R, Wang Y. Evaluating relapse-free survival as an endpoint for overall survival in adjuvant immunotherapy trials. J Natl Cancer Inst. 2023 Sep 7;115(9):1085-1091.
Liew 2011	Liew, D.N., et al., Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. J Neurosurg, 2011. 114(3): p. 769-79.
Lonser 2011	Lonser, R.R., et al., Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy. J Neurosurg, 2011. 115(1): p. 30-6.
Mathieu 2007	Mathieu, D., et al., Gamma Knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. Clin Neurosurg, 2007. 54: p. 241-7
Mekinist 2018	Mekinist US prescribing information. 2018, Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, NJ.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
Mohr 2019	Mohr, P., et al., Adjuvant therapy versus watch-and-wait post surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. Melanoma management, 2019. 6(4): p. MMT33-MMT33.
MP PL	https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/nowotwory_skory/74371,czerniak
NCCN 2024	NCCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Version 1.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492, dostęp: 2024.03.07.

NCI	SEER cancer stat facts: melanoma of the skin. 2021, National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
NCI 2011	NCI, Symptoms of melanoma. 2011, National Cancer Institute.
NCI 2014	NCI, Stages of melanoma. 2014, National Cancer Institute.
Opdivo 2018	Opdivo prescribing information, Opdivo (nivolumab) injection, for intravenous use. 2018, Bristol-Myers Squibb Company.
Ott 2016	Ott, P.A. and F.S. Hodi, Talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma. Clin Cancer Res, 2016. 22(13): p. 3127-31.
PTOK 2022	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf
Radbill 2004	Radbill, A.E., et al., Initial treatment of melanoma brain metastases using Gamma Knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. Cancer, 2004. 101(4): p. 825-33.
Raizer 2008	Raizer, J.J., et al., Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. Neuro Oncol, 2008. 10(2): p. 199-207.
Robert 2014	Robert, C., et al., Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet, 2014. 384(9948): p. 1109-17.
Robert 2015	Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med, 2015. 372(4): p. 320-30.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Samlowski 2021	Samlowski, W., et al., Real-world clinical outcomes in US Oncology Network (USON) patients with stage IIB and IIC cutaneous melanoma. Presented at the 18th International Congress of the Society for Melanoma Research (SMR); October 28-31, 2021, 2021.
Sampson 1998	Sampson, J.H., et al., Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. J Neurosurg, 1998. 88(1): p. 11-20.
Semlitsch 2013	Semlitsch, T., A. Zengerer, and K. Jeitler, Dabrafenib (Tafinlar®) in previously untreated subjects with BRAF mutation-positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma [structured abstract]. ISSN online: 2076-5940. DSD: Horizon Scanning in Oncology, 2013. 42.
Skeie 2011	Skeie, B.S., et al., Gamma Knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival. World Neurosurg, 2011. 75(5-6): p. 684-91; discussion 598-603.
Sloan 2009	Sloan, A.E., C.J. Nock, and D.B. Einstein, Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control, 2009. 16(3): p. 248-55.
Suciu 2018	Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst. 2018;110(1).
Tafinlar 2018	Tafinlar prescribing information, Tafinlar (dabrafenib) capsules for oral use. 2018, Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, NJ.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Yervoy 2018	Yervoy prescribing information, Yervoy (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018, Bristol-Myers Squibb Company.