



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

## **Opdualag (niwolumab+relatlimab)**

we wskazaniu:

do leczenia pierwszej linii zaawansowanego  
(nieoperacyjnego lub przerzutowego)  
czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12  
lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach  
guza < 1%

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 16/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT/ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>anty-CTLA-4</b>	antygen antycytotoksyczny limfocytów T4 (ang. <i>anti-cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4</i> )
<b>anty-LAG-3</b>	inhibitor genu aktywacji limfocytów-3 (ang. <i>anti-LAG-3 Lymphocyte Activation Gene-3</i> )
<b>anty-PD-1</b>	inhibitor programowanej śmierci-1 / antyprogramowany receptor śmierci 1 (ang. <i>anti-programmed death receptor 1</i> )
<b>ASCO</b>	Stowarzyszenie Amerykańskich Onkologów Klinicznych (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>AspAT/AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
<b>ACT</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BICR</b>	niezależna analiza centralna przeprowadzona w warunkach zaślepienia (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )
<b>BRAF</b>	protoonkogen B-Raf (ang. <i>B-Raf proto-oncogene</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EUR</b>	Euro
<b>FACIT GP5</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Item General Population 5</i>
<b>FACT-M</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma</i>
<b>FAERS</b>	System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FDC</b>	produkt złożony (ang. <i>fixed-dose combination</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HR</b>	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )

<b>HSCT</b>	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cells transplantation</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>ICD-11</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 11 (ang. <i>International Classification of Diseases 11th Revision</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IHME</b>	Instytut Ewaluacji i Metryki Zdrowia (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> )
<b>IPD</b>	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i> )
<b>irAE</b>	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i> )
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>i.v.</b>	wlew dożylny, infuzja dożylna (łac. <i>in venam</i> )
<b>KM</b>	krzywe Kaplana-Meiera
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>limits of agreement</i> )
<b>logN</b>	rozkład logarytmicznie normalny (log-normalny)
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MEK</b>	kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>N/A</b>	nie dotyczy, niedostępne (ang. <i>not applicable, not available</i> )
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>NCCN</b>	Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NRAS</b>	protoonkogen NRAS (ang. <i>NRAS proto-oncogene</i> )
<b>ORPHA</b>	kod choroby rzadkiej
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD-L1</b>	ligand programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PLN</b>	polski złoty
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PRO</b>	wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcome</i> )
<b>PSUR</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
<b>QALYG</b>	zyskane lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality-adjusted life year gained</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RMP</b>	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>RMST</b>	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i> )
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony (ang. <i>restricted mean time lost</i> )
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SJS</b>	zespół Stevensa Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> )
<b>SRS</b>	radiochirurgia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic radiosurgery</i> )
<b>tau</b>	czas obcięcia (ang. <i>truncation time</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2022.463 tj. z dnia 25.02.2022 z późn. zm.)
<b>TEN</b>	toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> )
<b>TLV</b>	Agencja Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> )
<b>Tnl</b>	troponina I
<b>TNM</b>	klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>tumor-node-metastasis</i> )
<b>TnT</b>	troponina T
<b>T-VEC</b>	Terapia talimogenem laherparepwek (ang. <i>talimogene laherparepvec</i> )
<b>UN</b>	niezaspokojona potrzeba (ang. <i>unmet need</i> )
<b>USD</b>	dolar amerykański
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WPAI:GH</b>	<i>Work Productivity and Activity Impairment: General Health</i>
<b>YLL</b>	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

# SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów .....	2
<b>SPIS TREŚCI.....</b>	<b>5</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	7
1.3 Ocena populacji docelowej .....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	9
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka .....	12
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	14
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	16
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	21
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	24
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	31
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	31
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	33
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	33
3.6 Horizon scanning.....	35
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....</b>	<b>38</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	38
4.1.1. Opis metodyki .....	38
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	38
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	39
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>40</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	40
5.2 Opis badań .....	41
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	45
5.4 Ocena jakości badań.....	47
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	47

5.4.2. Opis komparatora.....	47
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	47
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	48
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	48
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	48
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	48
<b>6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>49</b>
6.1 Ocena skuteczności klinicznej.....	49
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	54
6.3 Podsumowanie siły interwencji .....	58
<b>7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>59</b>
7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	59
7.1.1. Założenia .....	59
7.1.2. Dane wejściowe .....	59
7.1.3. Wyniki .....	60
7.2. Model farmakoekonomiczny .....	61
7.2.1. Założenia .....	61
7.2.2. Dane wejściowe .....	63
7.2.3. Wyniki .....	63
7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	67
7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	67
7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	69
<b>8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>70</b>
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	70
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	70
8.3. Niepewność dodatkowych danych .....	70
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	70
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	70
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	70
<b>9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>71</b>
9.1. Populacja docelowa .....	71
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	71
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	71
<b>10. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>72</b>
<b>11. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>75</b>
11.1. EPAR Opdualag – wybrane fragmenty .....	75
11.2. Strategie wyszukiwania .....	77
11.3. Diagramy selekcji publikacji .....	78

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Opdualag, którego substancją czynną jest niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem jest stosowany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.
- Opdualag został przypisany do grupy ATC: L01XY03, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe – Preparaty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe. Nie zalicza się do leków sierocych, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 15.09.2022 r.
- 480 mg niwolumabu w skojarzeniu z 160 mg relatlimabem podawany jest co 4 tygodnie we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.
- Terapia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem kontynuowana jest tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta.
- Przeciwwskazaniem do stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem nie należy stosować w okresie ciąży. Dodatkowo m.in. u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, u pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego należy indywidualnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem.
- Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie zwalidowanym testem: ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, ekspresji LAG-3, mutacji BRAF-V600 oraz ocenę stadium M według systemu klasyfikacji AJCC.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Czerniak skóry to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry (ok. 90%), rzadziej błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Może dawać przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (m.in. do innych obszarów skóry, płuc, wątroby). Najistotniejszymi czynnikami ryzyka są: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego i sztucznego, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne skóry, niska zawartość barwnika w skórze, predyspozycje genetyczne, jasny fenotyp skóry, mnogie znamiona.
- Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego. Rokowanie pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych w Europie wynoszą, od 41% do 71% w stadium regionalnego zaawansowania oraz od 9% do 28% w stadium uogólnienia. Wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania czerniaka istotnie wzrasta ryzyko nawrotu choroby (stopień III vs stopień I: 12-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby, stopień IV vs stopień I: 16-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby).
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z czerniakiem wynosi 99,3 (65,8 – 127,5) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z czerniakiem: 103,3 (69,0 – 132,2) na 100 tys.
- Wytyczne NCCN rekomendują niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w pierwszej linii terapii systemowej przerzutowego bądź nieoperacyjnego czerniaka skóry. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których wybór powinien zostać dokonany na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta. Wytyczne PTOK, ESMO i ASCO nie uwzględniają ocenianej technologii. Należy podkreślić, że te wytyczne zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Opdualag przez EMA.
- Zgodnie z Obwieszczeniem niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem nie jest refundowany w Polsce. Spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w wykazie leków refundowanych znajdują się w ramach programu lekowego: niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, encorafenib, kobimetynib, trametynib, binimetynib.

- Produkt leczniczy Opdualag oraz substancja czynna niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast substancja czynna niwolumab podlegała ocenie m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka skóry.
- Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 15,88 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych lekiem Opdualag oszacowano na 6,23 lat (14,69 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 5,04 lat dla komparatora.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

- Średnią liczebność populacji, oszacowana na podstawie danych KRN oraz literaturowych, wynosi ok. 430 osób rocznie (dolna granica ok. 380, górna granica ok. 490). W wyliczeniach założono, że wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię (tj. 100% udział w rynku), dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.
- Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywoć dla niwolumabu z relatlimabem (9,7 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego dla pacjentów z ekspresją PD-L1<1%.
- Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniosłaby ok. 160 (zakres ok. 140 – 180), w kolejnych latach ok. 330 (zakres ok. 290 – 370).

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

- Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdualag. Były to: główne badanie CA224047 (RELATIVITY-047) oraz badanie wspomagające CA224020 (RELATIVITY-020).
- Skuteczność leczenia w głównym badaniu oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) definiowanego przy pomocy: odpowiedzi całkowitej (CR) i odpowiedzi częściowej (PR).
- Ograniczeniami badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) jest niewłączenie do niego pacjentów poniżej 18 lat oraz brak wyników dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku.
- Poziom dowodów naukowych określony został jako B, tj. poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji).

### 1.5 Ocena siły interwencji

- Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność był PFS, drugorzędowymi natomiast OS, ORR i zmiany w jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie pierwotnej populacji ITT z medianą okresu obserwacji wynoszącą 13,21 miesiąca zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS, z medianą PFS wynoszącą 10,12 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w porównaniu z 4,63 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab. Zaktualizowana analiza PFS z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,27, potwierdziła pierwotną analizę PFS. Nie osiągnięto mediany OS w ramieniu relatlimabu z niwolumabem, natomiast w ramieniu samego niwolumabu wyniosła ona 34,1 miesiący.
- ORR wyniósł 43,1% dla ramienia relatlimab + niwolumab w porównaniu z 32,6% dla niwolumabu w monoterapii. U osób z ekspresją PD-L1<1% zastosowanie kombinacji relatlimab + niwolumab daje dodatkową korzyść w zakresie PFS. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w jakości życia pomiędzy obiema grupami leczenia.
- U prawie wszystkich pacjentów (97%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia z jakiegokolwiek przyczyny) związane ze stosowaniem relatlimabu z niwolumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, ból stawów, biegunka, świąd, ból głowy. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była niewydolność nadnerczy i niedokrwistość.
- Zgon wystąpił u 30,4% pacjentów w grupie leczonej relatlimabem z niwolumabem i u 33,1% w ramieniu niwolumabu. Główną przyczyną zgonów w obu ramionach była progresja choroby.



- Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu tj. krótki okres obserwacji, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

- Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,8 mln PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósłby ponad 1,4 mln PLN.
- Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym przy zastosowaniu rozkładu logN wyniósł 1,19 LYG (95%CI: 0,86 – 1,18), natomiast ICER ok. 8,3 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad 47 razy.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji.
- ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywnym mieścił się w zakresie ok. 6,4 mln – 10,2 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o ok. 37 – 58 razy. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu w horyzoncie dożywnym mieścił się w zakresie ok. 3,0 mln – 8,3 mln PLN/LYG (próg przekroczony ok. 17 – 47 razy).
- W wyniku wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Opdualag.
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii odnaleziono 3 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Niderlandy, Szwecja).
- Niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Produkt leczniczy Opdualag został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
- Zidentyfikowane ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego: do badania nie włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa. Badanie było prowadzone w Polsce. Dodatkowo zarejestrowane wskazanie dotyczy ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1%, a więc wartości w granicach błędu pomiaru. Wydaje się więc niezasadne stosowanie u tych pacjentów niwolumabu, który wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PDL-2. Pomimo, że badanie wspierające dla badania rejestracyjnego wykazało, że połączenie relatlimabu i niwolumabu przejawia działanie przeciwnowotworowe, w tym trwałe obiektywne odpowiedzi u pacjentów z czerniakiem, bardziej efektywną i jednoznaczną miarą efektywności relatlimabu dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% byłoby sprawdzenie jego działania w monoterapii.
- Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Opdualag obarczone jest niepewnością i stanowi wartość orientacyjną.
- W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywno, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Dane z badania wskazują, że leczenie nie wpływa na jakość życia, wobec czego założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Modelowanie ograniczono do okresu 40 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.
- Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej. Istnieje natomiast duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) Opakowanie zawierające jedną fiolkę o pojemności 25 ml (szkło typu I) z korkiem (z powlekanej gumy butylowej) i żółtym aluminiowym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off". Każda fiołka jest wypełniona 21,3 ml roztworu, co obejmuje 1,3 ml nadmiaru.
<b>Substancja czynna</b>	niwolumab, relatlimab
<b>Oceniane wskazanie</b>	Do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%. Kod ICD-10: <b>C43</b> - Czerniak złośliwy skóry
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Potwierdzenie zwalidowanym testem: ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, ekspresji LAG-3, mutacji BRAF-V600 oraz ocena stadium M według systemu klasyfikacji AJCC.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg. Leczenie produktem leczniczym Opdualag należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna trwająca 30 minut.
<b>Mechanizm działania</b>	Opdualag jest produktem złożonym (ang. <i>fixed-dose combination</i> , FDC), składającym się z niwolumabu, inhibitora programowanej śmierci-1 (anty-PD-1) i relatlimabu, inhibitora genu aktywacji limfocytów-3 (anty-LAG-3). Wiązanie ligandów PD-1, PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T, hamuje proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. W niektórych nowotworach dochodzi do zwiększenia stężenia ligandów PD-1, a sygnalizacja za pośrednictwem tego szlaku może przyczynić się do zahamowania aktywnego nadzoru immunologicznego limfocytów T nad nowotworami. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1, blokuje interakcje z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 oraz zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej, w tym odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej, za pośrednictwem szlaku PD-1. W mysich syngenicznych modelach nowotworów zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami, w tym z MHC II, i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Antagonizm tego szlaku sprzyja proliferacji limfocytów T i wydzielaniu cytokin. Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. W mysich syngenicznych modelach nowotworów blokada LAG-3 potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji.
<b>Grupa ATC</b>	L – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L01 – Leki przeciwnowotworowe L01X – Inne leki przeciwnowotworowe L01XY – Preparaty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe L01XY03 – Niwolumab i relatlimab
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).

<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	Data dopuszczenia do obrotu: 15.09.2022 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji niwolumab/relatlimab - EU/1/22/1679/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 02.11.2022]

## Komentarz Analityków AOTMiT

Zarejestrowane przez EMA wskazanie dla produktu leczniczego Opdualag jest niejednoznaczne. W ChPL określa się je jako do leczenia czerniaka (ang. melanoma), co może sugerować zarówno czerniaka skóry (ang. cutaneous melanoma, CM / skin melanoma), a także czerniaka (błony naczyniowej) oka (ang. uveal melanoma, UM / ocular melanoma). Na podstawie epidemiologii znajdującej się w rozdziale dotyczącym opisu problemu zdrowotnego w EPAR można wnioskować, że oceniany lek będzie dotyczył czerniaka skóry. Doszczegółowienie jakiego typu czerniaka może dotyczyć wskazanie następuje na głównej stronie EMA dla leku Opdualag („Opdualag is a medicine used as a first-line treatment for melanoma (a type of skin cancer)...”)<sup>1</sup>.

Dodatkowo w głównym badaniu rejestracyjnym dla ocenianego wskazania w kryteriach wykluczenia jednoznacznie wskazano, że nie kwalifikowano pacjentów z czerniakiem oka.

Jednocześnie mając na uwadze, wymienianą we wskazaniu, ekspresję PD-L1 oraz mechanizm działania jednej z substancji czynnych ocenianego leku (niwolumab), należy zaznaczyć niskie prawdopodobieństwo ekspresji neoantygenów rozpoznawanych przez limfocyty T wśród czerniaków oka (około 10% pierwotnych guzów UM i 5% komórek w przerzutowych miejscach UM wykazuje ekspresję PD-L1, która może przyczyniać się do niskiej wrażliwości UM na immunologiczną blokadę punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint blockade, ICB), w której pośredniczą przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1).<sup>2</sup>

Mając powyższe na względzie, przyjęto czerniaka skóry za domniemane wskazanie produktu leczniczego Opdualag.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL<sup>3</sup>, przeciwwskazaniami do stosowania leku Opdualag jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: histydyna, chlorowodorek histydyny monohydrat, sacharoza, kwas pentetynowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbit 80 (E433), woda do wstrzykiwań.

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem ze względu na możliwy wpływ tych substancji na aktywność farmakodynamiczną.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opdualag w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cells transplantation*, HSCT), a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD), leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i zgonu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i możliwe ryzyko.

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag> [dostęp: 18.01.2023]

<sup>2</sup> Wessely A, et. al., The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 29;21(3):879. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037664/pdf/ijms-21-00879.pdf> [dostęp: 18.01.2023]

<sup>3</sup> ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

Należy zachować ostrożność w przypadku planowania stosowania produktu leczniczego Opdualag u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane dotyczące skóry w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny.

Pacjenci z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego, schorzeniami wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi w umiarkowanych lub dużych dawkach, czerniakiem błony naczyniowej oka, aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, a także pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny >2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG  $\geq 2$ , zostali wykluczeni z głównego badania klinicznego niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

## 2.2.2. Diagnostyka

### 2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z ChPL<sup>4</sup>, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia lekiem Opdualag powinna obejmować:

- ocenę statusu ekspresji PD-L1 ( $\geq 1\%$  w porównaniu do  $< 1\%$ ) w tkance nowotworowej przy zastosowaniu dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metodologii, np. za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx lub innego równoważnego;
- ocenę statusu ekspresji LAG-3 ( $\geq 1\%$  w porównaniu do  $< 1\%$ ) przy zastosowaniu dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metodologii, np. za pomocą testu LAG-3 IHC lub innego równoważnego;
- ocenę statusu mutacji BRAF-V600 przy zastosowaniu dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metodologii;
- ocenę stadium M według systemu klasyfikacji AJCC w wersji 8 (M0/M1any[0] w porównaniu do M1any[1]).

### **Komentarz Analityków AOTMiT**

*Na podstawie danych z EPAR, w celu potwierdzenia obecności ekspresji PD-L1 oraz LAG-3, powinny zostać wykonane badania immunohistochemiczne. Badania IHC nie są refundowane.*

*Do określenia statusu BRAF-V600 nie podano konkretnego testu, określono tylko że powinien być oparty na wiarygodnej metodologii. Status mutacji można oznaczać metodą RT-PCR, która jest refundowana.*

*Ceny rynkowe badań w kierunku ekspresji PD-L1, odnalezione na stronach internetowych, wahają się od 360 do 670 zł.<sup>5,6,7</sup>; natomiast nieodnaleziono cen rynkowych badań w kierunku ekspresji LAG-3.*

### 2.2.2.2 Monitorowanie

Na podstawie ChPL<sup>8</sup>, w trakcie leczenia lekiem Opdualag należy monitorować:

- pacjenta co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki, ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Opdualag mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu;
- w celu wykrycia:
  - objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacinienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej;
  - biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha oraz obecność śluzu i (lub) krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki;
  - objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i objawów zaburzenia wynikające z choroby podstawowej;

<sup>4</sup> ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

<sup>5</sup> <https://oncogene.pl/badania/pd-l1/> [dostęp: 10.01.2023]

<sup>6</sup> <https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/> [dostęp: 10.01.2023]

<sup>7</sup> <https://uck.pl/content/download/ZPK.pdf> [dostęp: 10.01.2023]

<sup>8</sup> ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

- symptomów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. Należy wykluczyć zaburzenia wynikające z choroby podstawowej;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej);
- czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej;
- czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej;
- czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej;
- stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii;
- stan skóry a także wystąpienie objawów podmiotowych lub przedmiotowych zespołu Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN);
- w kierunku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, a pacjentów z objawami kardiologicznymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego.

Dodatkowo należy przeprowadzić dokładną ocenę, w przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów.

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Opdualag, tj. do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii złośliwy czerniak skóry (ang. *malignant skin melanoma*) (C43-C43.9, Z85.82-Z85.828).

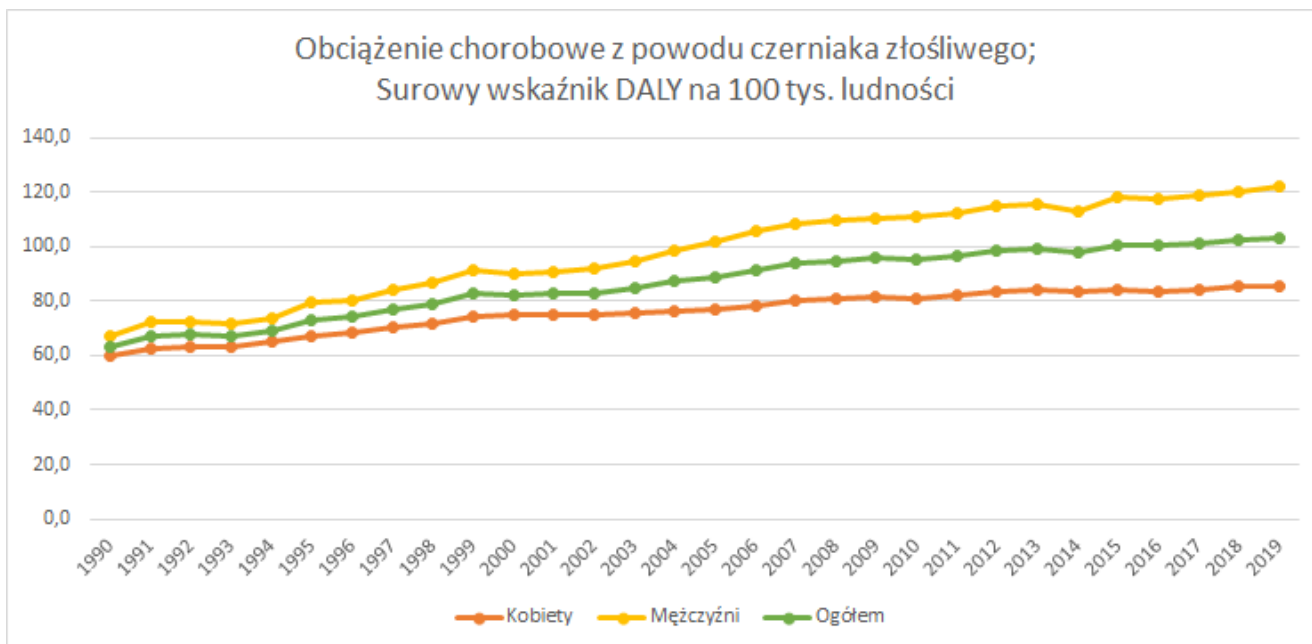
W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 10,2/100 tys. ludności (6,9/100 tys. – 12,8/100 tys.) nowych przypadków, chorobowość związana ze złośliwym czerniakiem skóry wynosiła odpowiednio 57,5/100 tys. (39,9/100 tys. – 73,0/100 tys.) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 103,3 (69,0 – 132,2);
  - Kobiety: 85,8 (50,3 – 115,0);
  - Mężczyźni: 122,0 (66,44 – 170,7).

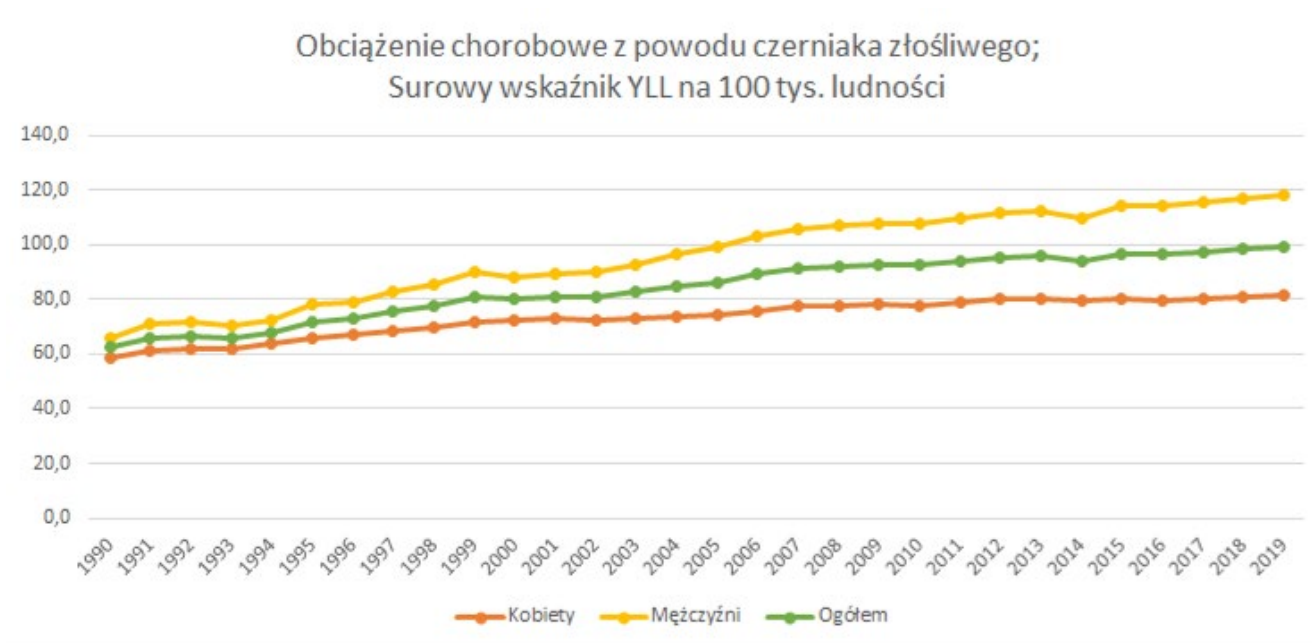
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 99,3 (65,8 – 127,5);
  - Kobiety: 81,6 (47,7 – 110,3);
  - Mężczyźni: 118,2 (64,0 – 165,4).



**Wykres 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022]



**Wykres 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022]

**Tabela 2. Wagi niesprawności wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)**

Rozpoznanie GBD	Stan ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Czerniak złośliwy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193-0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu.	0,54 (0,377-0,687)

Rozpoznanie GBD	Stan ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Średnia waga niesprawności (95% CI)
		Pacjent nie ma apetytu, odczuwa mdłości i musi spędzać większość dnia w łóżku.	
	<b>Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągle ból. Chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,389-0,727)
	<b>Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,57 (0,391 – 0,727)
	<b>Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,591 (0,414 – 0,743)
	<b>Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)</b>	Łączone wagi	0,631 (0,456 -0,782)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 22.12.2022]

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z złośliwym czerniakiem skóry**

	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
<b>YLL</b>	16 180,3 (9 449,4 – 21 864,9)	21 986,5 (11 913,5 – 30 778,6)	38 166,8 (25 287,0 – 48 985,1)
<b>DALY</b>	17 008,1 (9 982,2 – 22 807,8)	22 702,9 (12 364,3 - 31 770,4)	39 711,1 (26 536,6 – 50 827,7)

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022]

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja<sup>9</sup>

kod ICD-10: C43 Czerniak złośliwy skóry

kod ICD-11: 2C30 Melanoma of skin

kod ORPHA: brak

Czerniak skóry to nowotwór wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych.

#### Epidemiologia<sup>10,11,12</sup>

Czerniak, jest szóstą najczęstszą przyczyną raka w Europie, z szacunkową liczbą 144 209 nowych przypadków i ponad 25 000 zgonów rocznie. Roczna zapadalność na czerniaka złośliwego w Europie waha się od 3-5/100 tys. w krajach śródziemnomorskich do 12-35/100 tys. w krajach skandynawskich, natomiast w Australii lub Nowej Zelandii może osiągnąć ponad 50/100 tys. Szczyt zachorowalności na czerniaka przypada na 65 rok życia, choć może on wystąpić w każdym wieku. Rzadko występuje w populacji młodzieży, a częstość występowania czerniaka gwałtownie wzrasta do ponad 10 na milion w drugiej dekadzie życia, a osoby w wieku 15-19 lat stanowią od 70% do 80% wszystkich przypadków czerniaka rozpoznanych u osób w wieku <20 lat.

W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6/100 tys., co oznacza około 3800 nowych zachorowań rocznie, jednak obserwuje się bardzo wysoką dynamikę wzrostu zachorowań. W latach 1980-2010 liczba zachorowań w Polsce, zwiększyła się niemal 3-krotnie.

Najistotniejszymi czynnikami ryzyka są:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego i sztucznego (szczególnie oparzenia słoneczne w dzieciństwie i młodym wieku),

<sup>9</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

<sup>10</sup> EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

<sup>11</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

<sup>12</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> [dostęp: 14.11.2022]



- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne skóry,
- niska zawartość barwnika w skórze,
- predyspozycje genetyczne,
- jasny fenotyp skóry,
- mnogie znamiona.

## Rozpoznanie<sup>13,14</sup>

Pierwszym etapem diagnostyki jest wywiad, który uwzględni pytania o stan skóry, czyli informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion na skórze, wystąpienia nowych ognisk barwnikowych i towarzyszące im objawy oraz czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na czerniaka skóry (np. przebyte oparzenia słoneczne, korzystanie z solarium, występowanie czerniaków w rodzinie czy zakażenie wirusem HIV).

Kliniczne objawy grupuje się w systemy ułatwiające rozpoznanie. Najbardziej znany jest amerykański system ABCDE, który obecnie najczęściej jest używany w celach dydaktycznych. System ABCDE to akronim niżej wymienionych angielskich nazw cech znamion barwnikowych, na które należy zwrócić uwagę przy badaniu i obserwacji znamion:

- **Asymetria (*Assymetry*):** badamy ją poprzez wytyczenie linii przez środek znamienia; w znamieniu asymetrycznym obie połowki nie będą sobie równe, czerniak jest asymetryczny w każdej osi w przeciwieństwie do zmian łagodnych, które są zwykle owalne lub okrągłe.
- **Granice (*Border*):** we wczesnym czerniaku bywają nierówne; brzegi zmiany mogą być łuskowate lub karbowane.
- **Kolor (*Color*):** niepokojącym znakiem może być nierównomierna barwa zmiany. Pojawić się mogą jednocześnie różne odcienie brązu, beżu lub czerni. Czerniak może też stać się czerwony, niebieski lub przybrać inną barwę.
- **Średnica (*Diameter*):** Czerniaki zwykle są większe niż 6 mm, ale rozpoznane wcześniej mogą też być mniejsze.
- **Ewolucja zmian skórnych (*Evolving*):** szczególną uwagę powinna zwrócić każda zmiana zachodząca w znamieniu barwnikowym, taka jak zmieniający się rozmiar, kolor, uwypuklenie dotychczas płaskiej zmiany, a także nowe objawy, takie jak krwawienie, swędzenie czy powstawanie strupów.

System ten, nie pozwala na właściwe zakwalifikowanie około 50% czerniaków (w tym – szczególnie czerniaków wczesnych, których średnica jest mniejsza niż 5 mm, czerniaków guzkowych, czerniaków bezbarwnikowych oraz zmian w obrębie skóry owłosionej głowy).

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest całościowe badanie skóry. Zasadą badania jest ocena stanu skóry całego ciała z uwzględnieniem trudno dostępnych miejsc, takich jak skóra głowy, dłonie i stopy, przestrzenie międzypalcowe, okolice narządów płciowych i odbytu oraz błony śluzowe.

Badaniem wykorzystywanym we wstępnej, szybkiej i nieinwazyjnej diagnostyce jest dermoskopia (dermatoskopia). Badanie polega na oglądaniu wszystkich zmian na skórze przy użyciu dermatoskopu. Badanie to umożliwia poprawę czułości diagnostycznej o około 30%. Najprostsza zasada oceny dermoskopowej opiera się trzypunktowej skali dermoskopowej wg Argenziano, która polega na podejrzeniu klinicznym czerniaka skóry, w przypadku spełnienia dwóch z trzech następujących kryteriów:

- 1) asymetryczny rozkład struktur dermoskopowych w obrębie zmiany,
- 2) atypowa siatka barwnikowa,
- 3) niebiesko-biały welon.

Czułość tej metody dochodzi do 96,3%, a jej swoistość do 94,2%.

W przypadku oceny zmian w „lokalizacjach szczególnych”, tj. skóra twarzy, dłonie i podeszwy, okolice płytki paznokciowej, błony śluzowe jamy ustnej oraz narządy płciowe, zastosowanie mają algorytmy dermoskopowe opracowane odrębnie na podstawie charakterystycznych cech i wzorców dermoskopowych dla powyższych lokalizacji szczególnych.

W celu mikroskopowego potwierdzenia rozpoznania czerniaka wykonuje się biopsję. Badanie to pozwala na uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą do planowania dalszego

<sup>13</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

<sup>14</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> [dostęp: 14.11.2022]

postępowania leczniczego. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycinania znamion, które nie budzą podejrzenia czerniaka skóry.

W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła, można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą odciskową (ang. *imprint cytology*; przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni guza i przesłanie tak pobranego materiału do badania cytologicznego), wykonać biopsję cienko- lub gruboigłową lub biopsję nacinającą (pobrać wycinek ze zmiany).

Wynikiem badania patomorfologiczne powinien być wystandaryzowany raport histopatologiczny.

U chorych, u których rozwinęła się choroba w stopniu zaawansowania III lub IV, wykonuje się obowiązkowo badanie molekularne, w kierunku obecności mutacji genu BAP1. Badanie to jest rekomendowane w stadium zaawansowania IIC.

## Obraz kliniczny<sup>15</sup>

Postaci kliniczne czerniaka skóry:

- 1) postać powierzchniowa (ang. *superficial spreading melanoma*) – 30-40% przypadków, w Polsce przybywa tej postaci;
- 2) postać guzowata (ang. *nodular melanoma*) – 50-60% przypadków, w Polsce ubywa tej postaci;
- 3) czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo malignant melanoma*) – 5-10% przypadków;
- 4) czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ang. *acral lentiginous melanoma*) – 5% przypadków;
- 5) czerniak pod paznokciowy (ang. *subungual melanoma*) – 5% przypadków.

## Przebieg naturalny<sup>16</sup>

Czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty *in-transit*), węzłów chłonnych a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych. Lepiej rokoją czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w <12 miesięcy.

## Klasyfikacja<sup>17,18</sup>

Klasyfikacja histopatologiczna zmian melanocytarnych WHO (*WHO classification of Skin Tumours 4<sup>th</sup> Edition 2018*) wyróżnia następujące typy czerniaka:

- czerniak skóry sporadycznie narażonej na promieniowanie słoneczne (ang. *melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin*):
  - czerniak szerzący się powierzchownie (ang. *superficial spreading sun-exposed skin*);
- czerniaki skóry przewlekle narażonej na promieniowanie słoneczne (ang. *melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin*):
  - czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej (ang. *lentigo maligna melanoma*);
  - czerniak desmoplastyczny (ang. *desmoplastic melanoma*);
- czerniak Spitz (ang. *Spitz melanoma*);
- czerniak akralny (ang. *acral melanoma*);
- czerniak błon śluzowych (ang. *mucosal melanomas genital., oral, sinonasal*):
  - czerniak lentiginalny błon śluzowych (ang. *mucosal lentiginous melanoma*);
  - czerniak guzkowych błon śluzowych (ang. *mucosal nodular melanoma*);
- czerniak wywodzący się ze znamienia błękitnego (ang. *melanoma arising in blue naevus*);
- czerniak wywodzący się z olbrzymiego znamienia wrodzonego (ang. *melanoma arising in giant congenital naevus*);
- czerniak narządu wzroku (ang. *ocular melanocytic tumours*):
  - czerniak błony naczyniowej (ang. *uveal melanoma: epithelioid cell melanoma, spindle cell melanoma type A, spindle cell melanoma type B*);

<sup>15</sup> Szczeklik A. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2341-2344

<sup>16</sup> Szczeklik A. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018, s. 2341-2344

<sup>17</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp 14.11.2022]

<sup>18</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> [dostęp: 14.11.2022]

- czerniak spojówki (ang. *conjunctival melanoma*);
- czerniak guzkowy (ang. *nodular melanoma*);
- czerniak rzekomoznamieniowy (ang. *naevoid melanoma*);
- czerniak przerzutowy (ang. *metastatic melanoma*).

Ocena ekspresji receptora PD-L1 podawana jest jako odsetek dodatnich komórek nowotworowych, może być przydatna u chorych w stopniu III lub IV.

W celu oceny stopnia zaawansowania czerniaka skóry stosuje się klasyfikację TNM, która składa się z 3 czynników:

- T – ognisko pierwotne,
- N – występowanie przerzutów do węzłów chłonnych,
- M – występowanie przerzutów do odległych narządów.

Poszczególne stopnie, według klasyfikacji TNM oznaczają:

- Stopień 0 – tak zwany *carcinoma in situ*, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca;
- Stopień I – guz jest owrzodzony (grubość nie przekracza 1 mm) lub owrzodzenie nie występuje (grubość nie przekracza 2 mm), brak przerzutów w tym stadium;
- Stopień II – miejscowe występowanie czerniaka:
  - Podstopień A – zmiana z owrzodzeniem o grubości do 2 mm, a nieowrzodzona do 4 mm;
  - Podstopień B – zmiana z owrzodzeniem o grubości do 4 mm, bez owrzodzenia może być większa;
  - Podstopień C – grubość zmiany z owrzodzeniem przekracza 4 mm;
- Stopień III – występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych;
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

### Rokowanie<sup>19</sup>

Czerniaki to nowotwory o wysokim odsetku wyleczeń, gdy zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do skóry. Dziesięcioletnie przeżycie w grupie chorych na czerniaka o grubości  $\leq 1$  mm i bez owrzodzenia wynosi 97%. Odsetek chorych przeżywających pięć lat gwałtownie spada wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania choroby. Obecnie w momencie rozpoznania u około 80% chorych nowotwór ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy dalsze stadia (regionalnego zaawansowania i uogólnienia), występują pierwotnie u odpowiednio 15% i 5% chorych.

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 dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Podwyższone stężenie LDH u chorych ze stwierdzonym rozsiewem jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym bez względu na liczbę i lokalizację zmian przerzutowych.

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Opdualag oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym CA224047 (RELATIVITY-047).

**Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Opdualag oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym**

Kryteria wg ChPL Opdualag	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047)
<p><u>Wskazanie:</u> Produkt leczniczy Opdualag jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 12</math> lat w momencie wyrażenia świadomej zgody.</li> <li>• Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <math>\leq 1</math>, a dla nieletnich (w wieku 12-17 lat) wg Lansky Performance Score <math>\geq 80\%</math>.</li> <li>• Histologicznie potwierdzony czerniak w stadium III (nieoperacyjny) lub w stadium IV, wg systemu AJCC (8 edycja).</li> </ul>

<sup>19</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> [dostęp: 14.11.2022]

Kryteria wg ChPL Opdualag	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047)
<p>i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza &lt; 1%.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histydyna,</li> <li>• chlorowodorek histydyny monohydrat,</li> <li>• sacharoza,</li> <li>• kwas pentetynowy (kwas dietylenotriaminopentaocetowy),</li> <li>• polisorbata 80 (E433),</li> <li>• woda do wstrzykiwań.</li> </ul> <p><u>Z badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) wykluczano pacjentów:</u> z aktywną chorobą autoimmunologiczną, zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny &gt; 2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG <math>\geq 2</math>, stanami chorobowymi wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami w umiarkowanych lub dużych dawkach lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czerniakiem błony naczyniowej oka oraz aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak wcześniejszej systemowej terapii przeciwnowotworowej z powodu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Dopuszczalne były wcześniejsze adiuwantowe lub neoadiuwantowe terapie czerniaka, jeśli wszystkie związane z nimi zdarzenia niepożądane powróciły do wartości wyjściowych lub ustabilizowały się: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Terapia anty-PD-1 lub anty-CTLA-4 z co najmniej 6-miesięcznym odstępem pomiędzy ostatnią dawką a datą nawrotu;</li> <li>· Terapia interferonem z ostatnią dawką co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;</li> <li>· Schematy zawierające inhibitor BRAF- lub MEK z co najmniej 6-miesięcznym odstępem pomiędzy ostatnią dawką a datą nawrotu.</li> </ul> </li> <li>• Uczestnicy muszą mieć chorobę mierzalną za pomocą CT lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.</li> <li>• Do analizy biomarkerów należy dostarczyć tkankę guza z nieoperacyjnego lub przerzutowego miejsca choroby. Aby zostać zrandomizowanym, uczestnik musi być sklasyfikowany jako PD-L1 pozytywny lub PD-L1 negatywny, a także LAG-3 pozytywny lub LAG-3 negatywny. Uczestnicy z nieokreślonymi lub nieoceniającymi wynkami statusu PD-L1 lub LAG-3 nie będą dopuszczeni do randomizacji do ramienia leczenia. Jeżeli przed rozpoczęciem fazy przesiewowej dostępna jest niewystarczająca ilość tkanki nowotworowej z miejsca nieoperacyjnego lub przerzutowego, uczestnicy muszą wyrazić zgodę na pobranie dodatkowej tkanki nowotworowej podczas okresu przesiewowego w celu wykonania analiz biomarkerów.</li> <li>• Uczestnicy muszą posiadać znany status mutacji BRAF V600 lub zgodę na testowanie mutacji BRAF V600 zgodnie z lokalnymi standardami instytucji w okresie badania przesiewowego.</li> <li>• Wcześniejsza radioterapia musi zakończyć się co najmniej 2 tygodnie przed podaniem badanego leku.</li> </ul> <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych. Uczestnicy z przerzutami do mózgu kwalifikowali się, jeśli byli leczeni i nie ma dowodów na progresję w badaniu MRI przez co najmniej 8 tygodni po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</li> <li>• Czerniak gałki ocznej.</li> <li>• Osoby z aktywną, rozpoznaną lub z podejrzeniem choroby autoimmunologicznej. Pacjenci z cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającym leczenia systemowego, stany co do których nie spodziewa się nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego, zostali dopuszczeni.</li> <li>• Uczestnicy z chorobą wymagającą leczenia systemowego kortykosteroidami (&gt;10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od rozpoczęcia badania. W przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczalne było stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych oraz steroidów zastępujących nadnercza w dawkach &gt;10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu.</li> <li>• Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-PD-1 (z wyjątkiem terapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czerniaka), przeciwciałem anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 (z wyjątkiem terapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czerniaka) lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych.</li> <li>• Pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie.</li> <li>• Troponina T (TnT) lub I (TnI) &gt; 2x instytucjonalna GGN. Uczestnicy z poziomami TnT lub TnI pomiędzy &gt; 1 do 2x GGN byli dopuszczeni, jeśli poziomy powtórzeń w ciągu 24 godzin są <math>\leq 1x</math> GGN. Jeśli poziomy TnT lub TnI są &gt; 1 do 2x GGN w ciągu 24 godzin, uczestnik może zostać poddany ocenie kardiologicznej i rozważyć leczenie. Jeśli powtórzone poziomy TnT lub TnI po 24 godzinach są &lt; 2x GGN, uczestnik może być poddany ocenie kardiologicznej i może być rozważony do leczenia.</li> <li>• Niewłaściwa czynność szpiku kostnego, zdefiniowana jako liczba krwinek białych &lt;2000/ml, bezwzględna liczba neutrofilów &lt;1500/ml, liczba płytek krwi &lt;100 × 10<sup>3</sup>/ml, poziom hemoglobiny &lt;9,0 g/dl.</li> <li>• Niewłaściwa czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt;1,5 x GGN lub klirens kreatyniny &lt;40 ml/min wg równania Cockcrofta-Gaulta).</li> <li>• Niewłaściwa czynność wątroby, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Bilirubina całkowita &gt; 1,5 x GGN (z wyjątkiem uczestników z zespołem Gilberta, którzy muszą mieć poziom bilirubiny całkowitej &lt; 3,0 x GGN).</li> <li>· Aminotransferaza asparaginianowa (AST)/aminotransferaza alaninowa (ALT) &gt; 3,0x GGN.</li> </ul> </li> </ul>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 03.11.2022]

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://www.asco.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 03.11.2022 r. i 04.01.2023 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2021, Polska</b></p> <p><a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf</a> [dostęp: 04.01.2023]</p>	<p><u>Leczenie stopnia III nieoperacyjnego i IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych.</li> <li>- 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 anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub anti-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem) (I, 1).</li> <li>- Optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji BRAF) nie została określona.</li> <li>- Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejszy odsetek odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po zakończeniu terapii.</li> </ul> <p><u>1. Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I — Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności</i></p> <p><i>II — Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością</i></p> <p><i>III — Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV — Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>2. Siła zaleceń</u></p> <p><i>1 — Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></p> <p><i>2A — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></p> <p><i>2B — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></p>
<p><b>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2019, Europa</b></p> <p><a href="https://www.annalsofclinicaloncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf">https://www.annalsofclinicaloncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf</a> [dostęp: 04.01.2023]</p>	<p><u>Postępowanie w chorobie zaawansowanej/przerzutowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z czerniakiem z przerzutami powinni mieć wykonane badanie przesiewowe przerzutów (najlepiej) lub guza pierwotnego pod kątem wykrycia mutacji BRAF V600. Opcje leczenia mutacji BRAF V600 w warunkach pierwszej i drugiej linii obejmują przeciwciała anti-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab), PD-1 i ipilimumab u wszystkich chorych oraz połączenie BRAFi/MEKi u chorych na czerniaka z mutacją BRAF [II, B]</li> <li>• Dla nieoperacyjnego stadium IIIB/C, IVM1a, T-VEC jest również opcją [I, B]</li> <li>• Blokada PD-1 lub PD-1 i ipilimumab są obecnie standardem opieki dla wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu BRAF, w leczeniu pierwszego rzutu [I, A]</li> <li>• W przypadku choroby BRAF WT opcje drugiego rzutu są bardzo ograniczone i można by omówić włączenie do badań klinicznych i/lub zindywidualizowane podejście. Jeśli leczeniem I rzutu było wyłącznie anti-PD-1, opcją jest ipilimumab [II, B] oraz ipilimumab/niwolumab [IV, B]</li> <li>• W przypadku choroby z mutacją BRAF, wszystkie opcje dostępne dla czerniaka WT są nadal ważne z dodatkiem BRAFi/MEK, jeśli nie są stosowane w leczeniu pierwszego rzutu.</li> <li>• W przypadku czerniaka z mutacją NRAS, ze względu na ograniczoną skuteczność inhibitorów MEK, opcje immunoterapii pierwszego rzutu identyczne jak w przypadku czerniaka WT są pierwszym wyborem.</li> <li>• Jeśli badania kliniczne lub zatwierdzone nowe związki nie są dostępne, można podawać leki cytotoksyczne, takie jak DTIC lub temozolomid, przy czym wykazano umiarkowaną aktywność [II, C]</li> </ul>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>• W przypadku postępowania z przerzutami do mózgu wyniki badań sugerują terapię skojarzoną ipilimumab/niwolumab jako preferowaną terapię pierwszego rzutu również u chorych bezobjawowych z mutacją BRAF [III, A]. W przypadku chorych z niewielką liczbą bezobjawowych przerzutów (&lt;5-10), chorobą niemasywną (&lt;3 cm), SRS up front jest opcją. U pozostałych chorych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie systemowe, zachowując SRS do leczenia zmian niereagujących na leczenie. U chorych, u których nie powiodło się leczenie systemowe, SRS można rozważyć jako terapię ratunkową, jeśli całkowita liczba zmian postępujących wynosi &lt;5-10, a ich maksymalny rozmiar &lt;3 cm.</p> <p><u>Poziomy dowodów</u></p> <p><i>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</i></p> <p><i>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność</i></p> <p><i>III Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub przypadki badań kontrolnych</i></p> <p><i>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji</u></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i></p> <p><i>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczą niekorzystnych wyników, generalnie nie zalecane</i></p> <p><i>E Silne dowody na brak skuteczności lub na niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p><b>American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2020, USA</b>  <a href="https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198">https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198</a> [dostęp: 04.01.2023]</p>	<p><u>Rekomendacja 3.1.</u> Pacjentom z nieresekcyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry bez mutacji BRAF należy zaproponować następujące opcje leczenia (bez szczególnej kolejności): ipilimumab plus niwolumab, a następnie niwolumab LUB niwolumab LUB pembrolizumab. (Typ: Oparte na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: Wysoka; Siła zalecenia: Silna).</p> <p><u>Oświadczenia kwalifikujące:</u> W odpowiednich randomizowanych badaniach klinicznych niwolumab można było kontynuować przez ponad 2 lata, podczas gdy pembrolizumab był ograniczony do 2 lat. Możliwe, że krótsze cykle terapii, nawet 1 rok, mogą być rozsądne. Jednak żadne wysokiej jakości dane dotyczące czerniaka nie określają, jaki powinien być czas trwania terapii. W przypadku dłuższych cykli dawkowania (np. do 6 tygodni między dawkami, jak zatwierdzono w Europie dla pembrolizumabu), nadal konieczne jest odpowiednie monitorowanie postępu choroby.</p> <p><u>Zalecenie 3.2.</u> Pacjentom z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry z mutacją BRAF (V600) należy zaproponować następujące opcje leczenia (bez szczególnej kolejności): ipilimumab plus niwolumab, a następnie niwolumab LUB niwolumab LUB pembrolizumab LUB dabrafenib plus trametinib LUB enkorafenib plus binimetyn b LUB wemurafen b plus kobimetyn b. (Typ: Oparte na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: Wysoka; Siła zalecenia: Silna).</p> <p><u>Stwierdzenia kwalifikujące:</u> Przelączenie pomiędzy kombinacjami inhibitorów BRAF/MEK może być uzasadnione, jeśli pacjenci doświadczają toksyczności, ponieważ każda kombinacja może wykazywać nieco inne profile toksyczności. W kontekście klinicznym niepowodzenia inhibitora BRAF/MEK nie ma danych dotyczących skuteczności zmiany na inną kombinację BRAF/MEK. W przypadku dłuższych cykli dawkowania w schematach przeciw receptorowi programowanej śmierci 1 (PD1) (np. do 6 tygodni między dawkami, jak zatwierdzono w Europie dla pembrolizumabu), nadal konieczne jest odpowiednie monitorowanie progresji choroby.</p> <p><u>Zalecenie 3.3.</u> Po progresji terapii anty-PD1 pacjentom z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry bez mutacji genu BRAF można zaproponować schematy leczenia ipilimumabem lub zawierające ipilimumab. Terapia talimoginem iaherparepwek (T-VEC) może być proponowana pacjentom ze zmianami iniekcyjnymi (Typ: Nieformalny konsensus; Jakość dowodów: Brak dowodów; Siła zalecenia: Słabe).</p> <p><u>Zalecenie 3.4.</u> Po progresji pierwszego rzutu terapii anty-PD1, chorym na nieoperacyjnego/przerzutowego czerniaka skóry z mutacją BRAF (V600) można zaproponować skojarzoną terapię inhibitorem BRAF/MEK, jak opisano w zaleceniu 3.2. Podobnie osobom, u których doszło do progresji po skojarzonej terapii inhibitorami BRAF/MEK, można zaproponować terapię anty-PD1. W każdym przypadku zamiast tego można zaproponować ipilimumab lub schematy zawierające ipilimumab (Rodzaj: Nieformalny konsensus; Jakość dowodów: Niska; Siła zalecenia: Słaba).</p> <p><u>Zalecenie 3.5.</u> Pacjentom z nieoperacyjnymi zmianami skórnymi/podskórnymi/węzłowymi, którzy nie kwalifikują się lub nie chcą zalecanych terapii ogólnoustrojowych, można zaproponować T-VEC jako terapię podstawową (Rodzaj: Oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: Umiarkowana; Siła rekomendacji: Słaba).</p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2022, version 1.2023, USA</b></p>	<p><u>Terapia systemowa choroby przerzutowej lub nieresekcyjnej</u> - Kolejność wymienionych terapii systemowych w danej sekcji nie odzwierciedla kolejności preferencji. Wybór leczenia opiera się na ocenie indywidualnego pacjenta w celu uwzględnienia charakterystyki pacjenta, obrazu choroby, zasobów/doświadczenia systemu opieki zdrowotnej oraz preferencji pacjenta.</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf</a> [dostęp: 04.01.2023]	<p>Terapia pierwszej linii - Rozważania dotyczące stosowania skojarzenia niwolumabu/ipilimumabu lub niwolumabu i relatlimab-rmbw w porównaniu z monoterapią PD-1 obejmują: gotowość pacjenta do podjęcia większego ryzyka toksyczności związanej z leczeniem (zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego [irAE]); brak współistniejących chorób lub procesów autoimmunologicznych, które zwiększałyby ryzyko irAE; oraz wsparcie społeczne pacjenta i gotowość do współpracy z zespołem medycznym w zakresie radzenia sobie z toksycznością.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Kombinowana blokada punktu kontrolnego (preferowana)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Niwolumab/ipilimumab (kategoria 1)</li> <li>◊ Niwolumab i relatlimab-rmbw (kategoria 1)</li> </ul> </li> <li>➢ Monoterapia anty-PD-1                 <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Pembrolizumab (kategoria 1)</li> <li>◊ Niwolumab (kategoria 1)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane schematy             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Skojarzona terapia celowana w przypadku mutacji aktywującej BRAF V600                 <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Dabrafenib/trametyn b (kategoria 1)</li> <li>◊ Wemurafenib/kobimetynib (kategoria 1)</li> <li>◊ Enkorafen b/binimetynib (kategoria 1)</li> </ul> </li> <li>➢ Pembrolizumab/ipilimumab w małej dawce (kategoria 2B)</li> </ul> </li> </ul> <p><i><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN</u></i>  <i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wymienionych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

Relatlimab w skojarzeniu z niwolumabem (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1<sup>20</sup> w porównaniu z 4 punktami dla samego niwolumabu) jest rekomendowany przez NCCN jako jeden z preferowanych schematów w pierwszej linii terapii systemowej przerzutowego bądź nieoperacyjnego czerniaka skóry. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których wybór powinien zostać dokonany na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Wytyczne PTOK, ESMO i ASCO nie uwzględniają ocenianej technologii. Należy podkreślić, że wszystkie wymienione wytyczne zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Opdualag przez EMA. Tylko wytyczne NCCN, które uwzględniają w swoich rekomendacjach relatlimab w skojarzeniu z niwolumabem, zostały opublikowane po dacie zatwierdzenia ocenianego leku przez FDA.

<sup>20</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-330-1> [dostęp: 03.01.2023]

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Opdualag nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania: czerniak skóry przedstawiono w Tabela 6.

**Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania: czerniak skóry**

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
143/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 14 września 2020 r.	Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/143/SRP/U_37_2_90_14092020_s_6_5_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/143/SRP/U_37_2_90_14092020_s_6_5_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN 05909990872459,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 65/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN 05909990872459,</li> </ul> w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
142/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 14 września 2020 r.	Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/SRP/U_37_2_90_14092020_s_6_5_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/SRP/U_37_2_90_14092020_s_6_5_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN 05909990872459,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 65/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN 05909990872459,</li> </ul> w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
141/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 r.	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/SRP/U_37_2_89_14092020_s_6_4_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/SRP/U_37_2_89_14092020_s_6_4_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220518,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 64/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa	Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym:	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:



Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Agencja Oceny Technologii Medycznych	„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. .	<a href="#">/141/REK/64_2020_Opdivo.pdf</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220518,</li> </ul> w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
140/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 r.	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/SRP/U_37_289_14092020_s_6_4_Opdivo_niwolu_mab_w_ref_zaczp_df">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/SRP/U_37_289_14092020_s_6_4_Opdivo_niwolu_mab_w_ref_zaczp_df</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220518,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 64/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. .	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/REK/64_2020_Opdivo.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/REK/64_2020_Opdivo.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220518,</li> </ul> w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
64/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 85/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 r.	Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/ORP/U_17_116_200420_o_85_Yervoy_ipilimuma_b_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/ORP/U_17_116_200420_o_85_Yervoy_ipilimuma_b_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 200 mg, we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).
	Opinia nr 37/2020 z dnia 23 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/REK/Rdtl_37_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/REK/Rdtl_37_2020_Yervoy.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt. 3-6 oraz pkt. 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
36/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 roku	Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/ORP/U_9_69_200302_o_47_Opdivo_niwolumab_Yervoy_ipilimuma_b_RDTL_zaczp_df">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/ORP/U_9_69_200302_o_47_Opdivo_niwolumab_Yervoy_ipilimuma_b_RDTL_zaczp_df</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiołka á 4 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fio ka á 10 ml i 40 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).
	Opinia nr 22/2020 z dnia 5 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/REK/rdtl_22_2019_opdivo_yervoy_mkp_zaczernio_na.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/REK/rdtl_22_2019_opdivo_yervoy_mkp_zaczernio_na.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
35/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku	Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/ORP/U_9_70_200302_o_48_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/ORP/U_9_70_200302_o_48_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fio ka á 10 ml i 40 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiołka á 4 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).
	Opinia nr 23/2020 z dnia 5 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/REK/Rdtl_23_2019_Yervoy_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/REK/Rdtl_23_2019_Yervoy_Opdivo_MKP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
121/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.	Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/SRP/U_31_2_96_190805_s_66_KEYTRUDA_pembrolizumabum_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/SRP/U_31_2_96_190805_s_66_KEYTRUDA_pembrolizumabum_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego.
	Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2_019_keytruda_mk_p.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2_019_keytruda_mk_p.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyn ki zdrowotne oraz uzależnionego od wie kości obrotu.
114/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019	W sprawie substancji czynnych peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_2_02_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_2_02_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją (...) substancję czynną peginterferonem alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych: C43 czerniak złośliwy skóry, C43.0-C43.9 (...).
67/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku	Mektovi (binimetynib) i Braftovi (enkorafen b) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/SRP/U_21_1_91_190603_s_45_MEKTOVI_binimetynib_BRAFTOVI_enkorafenib_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/SRP/U_21_1_91_190603_s_45_MEKTOVI_binimetynib_BRAFTOVI_enkorafenib_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Braftovi (enkorafenib) 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, kod EAN 3573994003939,</li> <li>• Braftovi (enkorafen b) 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, kod EAN 3573994003946,</li> <li>• Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, kod EAN 3573994003922, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetyn bem (ICD-10 C43)”. Jednocześnie Rada stoi na stanowisku, że wnioskowana technologia może być objęta refundacją, pod warunkiem obniżenia ceny leków oraz utworzenia wspólnego programu lekowego „Leczenie czerniaka”, obejmującego wszystkie leki obecnie stosowane w tym wskazaniu.</li> </ul>
	Rekomendacja nr 43/2019 z dnia 7 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)".	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/REK/RP_43_2019_Mektovi_braftovi_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/REK/RP_43_2019_Mektovi_braftovi_MKP.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafen b) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka enkorafen bem i binimetyn bem (ICD-10 C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.
52/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2019 z dnia	Mekinist (trametinibum) i Tafinlar	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
	20 maja 2019 roku	(dabrafenibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametyńbem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).	<a href="#">/052/SRP/U_19_175_190520_s_42_TAFINLAR_darafenibum_MEKINIST_trametinibum_w_ref_zacz.pdf</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141813;</li> <li>• Mekinist (trametinibum), tabletki powlekane, 2 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991141851;</li> <li>• Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078584;</li> <li>• Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 50 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078591;</li> <li>• Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991078607;</li> <li>• Tafinlar (dabrafenibum), kapsułki twarde, 75 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991078645,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametyńbem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka w oparciu o efekty kliniczne terapii i zwrot przez Wnioskodawcę kosztów leczenia dabrafenibem i trametyńbem w przypadku nawrotu choroby. Rada uznaje za zasadne włączenie wszystkich terapii czerniaka do jednego, dedykowanego tej grupie chorych, programu lekowego.</p>
	Rekomendacja nr 40/2019 z dnia 20 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i trametyńbem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/REK/RP_40_2019_Tafinlar_Mekinist_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/REK/RP_40_2019_Tafinlar_Mekinist_MKP.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Mekinist (trametinibum) i Tafinlar (dabrafenibum) we wskazaniu: „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyńbem (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe) pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.
51/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2019 z dnia 27 maja 2019 roku	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/SRP/U_20_185_190527_s_43_Opdivo_niwolumab_um_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/SRP/U_20_185_190527_s_43_Opdivo_niwolumab_um_w_ref_zacz.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. (...)</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego, uważa jednak, że w przyszłości wszystkie leki w tym wskazaniu powinny być stosowane w ramach pojedynczego programu lekowego.</p>
	Rekomendacja nr 41/2019 z dnia 28 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/REK/RP_41_2019_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/REK/RP_41_2019_Opdivo_MKP.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.
32/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 roku	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/ORP/U_10_79_190311_o_62_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/ORP/U_10_79_190311_o_62_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).
	Opinia nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/REK/Rdtl_20_2019_Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/REK/Rdtl_20_2019_Keytruda.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab)

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
				we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
31/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2019 z dnia 5 marca 2019 roku	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/ORP/U_9_74_190305_o_58_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/ORP/U_9_74_190305_o_58_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające.
	Opinia nr 17/2019 z dnia 7 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dostępu do technologii lekowych	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/REK/Rdtl_17_2019_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/REK/Rdtl_17_2019_Opdivo_MKP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
29/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku	Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafenib_Mekinist_trametynib_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafenib_Mekinist_trametynib_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametyn b) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).
	Opinia nr 14/2019 z dnia 7 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/REK/Rdtl_14_2019_Tafinlar_czarna_AP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/REK/Rdtl_14_2019_Tafinlar_czarna_AP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib).
28/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku	Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafenib_Mekinist_trametynib_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafenib_Mekinist_trametynib_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametyn b) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).
	Opinia nr 15/2019 z dnia 7 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/REK/Rdtl_15_2019_Mekinist_czarna_AP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/REK/Rdtl_15_2019_Mekinist_czarna_AP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametynib), we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania w skojarzeniu z lekiem Tafinlar (dabrafenib).

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
186/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku	Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/SRP/U_9_60_180315_stanowisko_21_Opdivo(niwolumab)_i_Yervoy(ipilimumab)_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/SRP/U_9_60_180315_stanowisko_21_Opdivo(niwolumab)_i_Yervoy(ipilimumab)_w_ref.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fio ka 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu „flip-off” (aluminium), kod EAN 05909990872442,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fio ka 40 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu „flip-off” (aluminium), kod EAN 05909990872459,</li> </ul> <p>W ramach istniejących grup limitowych dla wnioskowanych leków i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia przedmiotowego leczenia do istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Rada Przejrzystości uważa przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p>
	Rekomendacja nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 4ml, Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.  Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD10: C43.9).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf</a>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium),</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.  Rada Przejrzystości uznaje za zasadną finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej.</li> </ul>
147/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 377/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD10: C43.9).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/ORP/U_45_5_11_opinia_377_Keytruda_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/ORP/U_45_5_11_opinia_377_Keytruda_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadną finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej.

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Opinia nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka we wskazaniu: rozsziana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/REK/Rdtl_05_2017_Keytruda_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/REK/Rdtl_05_2017_Keytruda_MKP.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka we wskazaniu rozsziana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
181/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2016 z dnia 24 października 2016 roku	Cotellic (kobimetyn b) kod EAN: 5902768001136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43).	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/SRP/U_423_20161024_stanowisko_116_Cotellic_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/SRP/U_423_20161024_stanowisko_116_Cotellic_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, kod EAN: 5902768001136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, jako leku dostępnego bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 68/2016 z dnia 26 października 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Cotellic (kobimetyn b), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/REK/RP_68_2016_Cotellic.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/REK/RP_68_2016_Cotellic.pdf</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136 w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.
115/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078584 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_257_20160718_stanowisko_68_Tafinlar_50mg_28kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_257_20160718_stanowisko_68_Tafinlar_50mg_28kaps_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078584, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078591 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_258_20160718_stanowisko_69_Tafinlar_50mg_120kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_258_20160718_stanowisko_69_Tafinlar_50mg_120kaps_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078591, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078607 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_259_20160718_stanowisko_70_Tafinlar_75mg_28kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_259_20160718_stanowisko_70_Tafinlar_75mg_28kaps_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078607, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Tafinlar (dabrafenib) kod EAN: 5909991078645 w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_260_20160718_stanowisko_71_Tafinlar_75mg_120kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_260_20160718_stanowisko_71_Tafinlar_75mg_120kaps_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078645, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Mekinist (tramety nib) kod EAN: 5909991141813, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_261_20160718_stanowisko_72_Mekinist_0,5mg_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_261_20160718_stanowisko_72_Mekinist_0,5mg_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mekinist (tramety nib), kaps. powł., 0,5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141813, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku	Mekinist (tramety nib) kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_262_20160718_stanowisko_73_Mekinist_2mg_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_262_20160718_stanowisko_73_Mekinist_2mg_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mekinist (tramety nib), kaps. powł., 2 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”.

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		terapią dabrafen bem i tramety nibem”.	<a href="#">isko 73 Mekinist 2mg w ref.pdf</a>	
	Rekomendacja nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	- Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078584; - Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078591; - Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078607; - Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078645; - Mekinist (tramety nib), kaps. powl., 0,5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141813; - Mekinist (tramety nib), kaps. powl., 2 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafen bem i tramety nibem”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekinist_TL.pdf</a>	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: • Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078584; • Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078591; • Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991078607; • Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps., kod EAN: 5909991078645; • Mekinist (tramety nib), kaps. powl., 0,5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141813; • Mekinist (tramety nib), kaps. powl., 2 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem”

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 04.01.2023]

#### Podsumowanie:

Żadna z dotychczasowych ocen AOTMiT nie dotyczyła pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1%. Odnalezione oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Produkt leczniczy Opdualag oraz substancja czynna relatlimab także nie były przedmiotem oceny Agencji. Natomiast substancja czynna niwolumab podlegała ocenie m.in. w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka skóry.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR<sup>21</sup>

pacjenci z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium III/IV:

- blokada PD1 (niwolumab, pembrolizumab),
- blokada PD-1 (niwolumab) w połączeniu z blokadą CTLA-4 (ipilimumab),

dotatkowo pacjenci z mutacją BRAF V600:

- inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) w połączeniu z inhibitorami MEK (kobimetynib, tramety nib, binimetynib),

<sup>21</sup> EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 04.11.2022]

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych NCCN:

pacjenci z przerzutowym i nieoperacyjnym czerniakiem skóry:

- monoterapia anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab),
- niwolumab + ipilimumab,
- niwolumab + relatlimab,
- pembrolizumab + ipilimumab,

pacjenci z mutacją BRAF V600:

- dabrafenib + trametynib,
- wemurafenib + kobimetynib,
- enkorafenib + binimetynib,

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne. W badaniu rejestracyjnym CA224047 (RELATIVITY-047) ramię kontrolne stanowił niwolumab.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r.<sup>22</sup> we wskazaniu: czerniak skóry refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w ramach programu lekowego: B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43):
  - niwolumab (*nivolumabum*),
  - pembrolizumab (*pembrolizumabum*),
  - niwolumab (*nivolumabum*) + ipilimumab (*ipilimumabum*),
  - dabrafenib (*dabrafenibum*) + trametynib (*trametinibum*),
  - wemurafenib (*wemurafenibum*) + kobimetynib (*cobimetinibum*),
  - enkorafenib (*encorafenibum*) + binimetynib (*binimetinib*).
- w ramach chemioterapii: brak.

Dodatkowo w ramach chemioterapii we wskazaniu czerniak skóry (C43) refundowane są następujące substancje czynne:

- *bleomycin sulphate* – C.3.
- *carboplatinum* – C.6.
- *cisplatinum* – C.11.
- *cyklophosphamidum* – C.13.
- *dacarbazineum* – C.16.
- *doxorubicinum* – C.20.
- *etoposidum* – C.24.
- *ifosfamidum* – C.31.
- *melphalanum* – C.39.
- *paclitaxelum* – C.47.
- *tamoxifenum* – C.52.
- *vincristinum* – C.61.
- *vinorelbinum* – C.63.

<sup>22</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 04.01.2023]



### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W wytycznych NCCN nie podano jednego, głównego komparatora dla ocenianej substancji. Rekomendacje NCCN wymieniają kilka wariantów preferowanych schematów leczenia oraz dodatkowe schematy leczenia, których wybór powinien zostać dokonany na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Wg Obwieszczenia, spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w ramach programu lekowego refundowane leki obejmują: niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib, kobimetynib, trametynib, binimetynib.

Niwolumab, czyli substancja zastosowana w ramieniu kontrolnym badania rejestracyjnego, jest w Polsce refundowany.

#### Podsumowanie:

Niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem jest rekomendowany przez NCCN jako jeden z preferowanych schematów w pierwszej linii terapii systemowej przerzutowego bądź nieoperacyjnego czerniaka skóry. Zgodnie z Obwieszczeniem, relatlimab nie jest refundowany w Polsce. Do refundowanych leków wskazanych w wytycznych i dostępnych w ramach programu lekowego B.59 należą: niwolumab, pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab, dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib, enkorafenib + binimetynib.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Czerniak skóry (kod ICD-10: C 43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry (ok. 90%), rzadziej błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Może dawać przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (m.in. do innych obszarów skóry, płuc, wątroby). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2019 r. w Polsce zareportowano 3 689 nowych przypadków zachorowań na czerniaka oraz 1 464 zgonów z jego powodu.<sup>23</sup> Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego. Rokowanie pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych w Europie wynoszą, od 41% do 71% w stadium regionalnego zaawansowania oraz od 9% do 28% w stadium uogólnienia. Wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania czerniaka istotnie wzrasta ryzyko nawrotu choroby (stopień III vs stopień I: 12-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby, stopień IV vs stopień I: 16-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby).<sup>24</sup>

Zgodnie z danymi GBD, szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z czerniakiem skóry wynosi 99,3 (65,8 – 127,5) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z czerniakiem skóry: 103,3 (69,0 – 132,2) na 100 tys.

Wytyczne NCCN, rekomendują niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w pierwszej linii terapii systemowej przerzutowego bądź nieoperacyjnego czerniaka skóry. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których wybór powinien zostać dokonany na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta, tj.: monoterapia anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), niwolumab + ipilimumab, pembrolizumab + ipilimumab; a dla pacjentów z mutacją BRAF V600: dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib, enkorafenib + binimetynib. Wytyczne PTOK, ESMO i ASCO nie uwzględniają ocenianej technologii. Należy podkreślić, że te wytyczne zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Opdualag przez EMA.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w ramach programu lekowego refundowane leki obejmują: niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib, kobimetynib, trametynib, binimetynib.

<sup>23</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 15.11.2022]

<sup>24</sup> Raport: Leczenie czerniaka w Polsce Krok od standardów terapeutycznych <https://www.akademiaczerniaka.pl/pl/ki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf> [dostęp 15.11.2022]

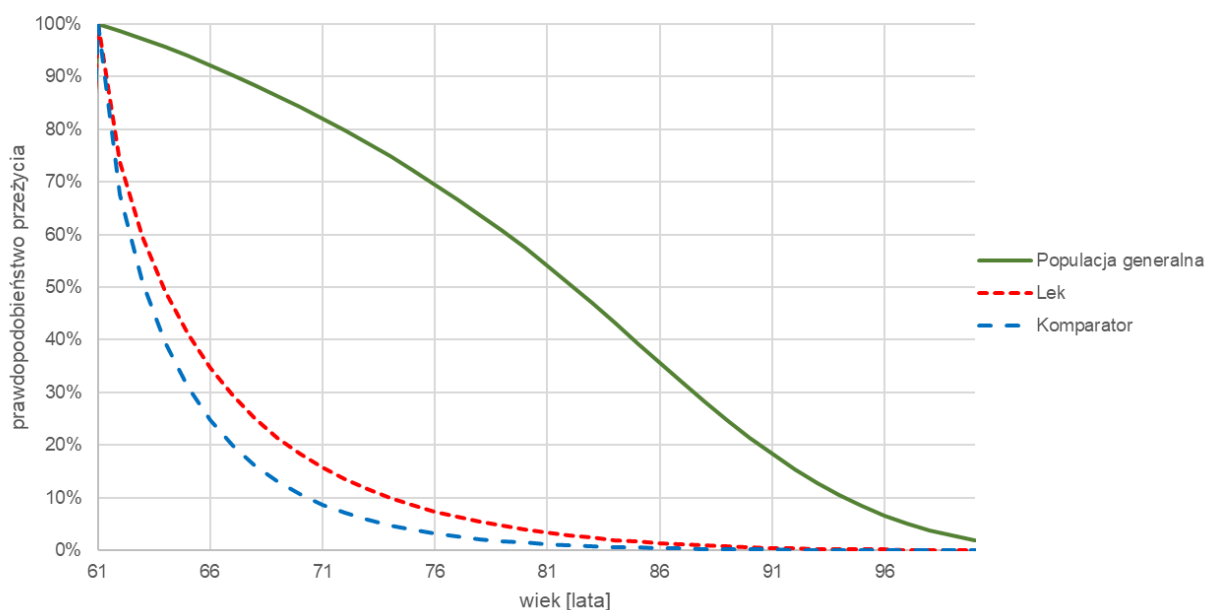
Dodatkowo w Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoeconomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 20,92 lat. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 14,69 lat, w przypadku komparatora 15,88 lat. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 1,19 roku, co stanowi 6% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

**Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) w oparciu o ekstrapolację rozkładem logN**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	20,92	6,23	5,04
Utracone lata życia związane z chorobą		14,69	15,88
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		1,19	
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		6%	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



**Wykres 3. Krzywe przeżycia**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 09.11.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „melanoma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem była ekspresja PD-L1. W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki wyszukiwania.

**Tabela 8. Monitorowanie horyzontu (produkty w fazie przygotowania, ang. *product pipeline*) - wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu melanoma**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
AK104	cadonilimab	Akeso Inc.	- Cytotoksyczny antygen 4 limfocytów T (CTLA4) - Układ odpornościowy - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Rozwój poza USA	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
BCD-217		BIOCAD	- Cytotoksyczny antygen 4 limfocytów T (CTLA4) - Układ odpornościowy - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Rozwój poza USA	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
Biosimilar Nivolumab (Xbrane/STADA)	nivolumab	Xbrane Biopharma AB	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
BMS-936559		Bristol Myers Squibb Company	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszona	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
Camrelizumab		Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszona	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
CCX4503		ChemoCentryx, Inc.	- Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Mała cząsteczka	Zawieszona	N/A	N/A	N/A	
Forteca	prolgolimab	BIOCAD	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzone w innych niż USA/UE	N/A	N/A	N/A	
HX008	pucotenlimab	Lepu Biopharma Co., Ltd.	- Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Rozwój poza USA	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	Teraz – 31.12.22
Imfinzi	durvalumab	AstraZeneca PLC	- Układ immunologiczny	Przeciwciało monoklonalne	II	11% (Same As Avg.)	N/A	Dożylna (i.v.)	

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
			- Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)						
IO102-IO103		IO Biotech ApS	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2) - IDO (indoloamina 2,3-dioxygenaza)	Peptyd	III	44% (Same As Avg.)	N/A	Podskórna (s.c.)	10.11.22
IO103		IO Biotech ApS	- Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Peptyd	Zawieszona	N/A	N/A	N/A	
Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co., Inc.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzona	100% (Same As Avg.)	09.2014	Dożylna (i.v.)	01.01.28 – 31.12.28
Libtayo	cemiplimab-rwlc	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	III	46% (2% Above Avg.)	N/A	Dożylna (i.v.)	01.01.24 – 31.12.25
MT-5050		Molecular Templates, Inc.	- Limfocyty T układu immunologicznego - Synteza białek - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Białko	Zawieszona	N/A	N/A	N/A	
Opdivo	nivolumab	Bristol Myers Squibb Company	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzona	100% (Same As Avg.)	12.2014	Dożylna (i.v.)	
Opdualag	nivolumab/relatlimab-rmbw	Bristol Myers Squibb Company	- Układ immunologiczny - Receptor zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy zaprogramowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2) LAG3 (gen aktywacji limfocytów)/CD223	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzona	100% (Same As Avg.)	03.2022	Dożylna (i.v.)	
PDR001	spartalizumab	Novartis AG	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszona	N/A	N/A	Dożylna (i.v.)	
PH-762-ACT		Phio Pharmaceuticals Corp.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2) - Komórki macierzyste/Inne terapie komórkowe	Komórka	Rozwój poza USA.	N/A	N/A	N/A	

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
PH-762-TME		Phio Pharmaceuticals Corp.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2) - Komórki macierzyste/Inne terapie komórkowe	Komórka	Rozwój poza USA	N/A	N/A	Do wnętrza guza	
Tecentriq	atezolizumab	Roche Holding AG	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzona	100% (Same As Avg.)	07.2020	Dożylna (i.v.)	
Toripalimab	toripalimab	Coherus BioSciences, Inc.	- Układ immunologiczny - Receptor programowanej śmierci-1 (PD-1) / Ligandy programowanej śmierci (PD-L1 i PD-L2)	Przeciwciało monoklonalne	II	11% (Same As Avg.)	N/A	Dożylna (i.v.)	Teraz – 31.12.22

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowane wg analityków platformy Informa  
 Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 09.11.2022]

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wg danych KRN<sup>25</sup> w 2019 r. wykryto 3 689 przypadków czerniaka złośliwego skóry.

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, stadium regionalnego zaawansowania występuje u ok. 15%, natomiast stadium uogólnienia – u ok. 5% chorych.<sup>26,27</sup> Zaawansowany czerniak rzadko występuje u dzieci i młodzieży.<sup>28</sup>

Założono 2,5% odchylenia dla górnej i dolnej granicy oszacowań.

Odsetek pacjentów z potwierdzeniem ekspresji PD-L1 < 1% przyjęto na podstawie głównego badania rejestracyjnego.<sup>29</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe dane oszacowano, że średnia liczba nowo wykrytych przypadków czerniaka w III/IV stadium zaawansowania z potwierdzoną ekspresją PD-L1 < 1% wyniosłaby ok. 430, dolna granica ok. 380, a górna 490 (Tabela 9).

Założono, że wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię (tj. 100% udział w rynku), dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej. Wobec tego wyliczenia są przeszacowane.

**Tabela 9. Oszacowanie zapadalności na czerniaka w III/IV stadium zaawansowania**

	dolna granica	średnia	górną granica
<b>zachorowania na czerniaka w 2019</b>	3 689		
<b>odsetek III/IV stadium zaawansowania</b>	17,5%	20,0%	22,5%
<b>oszacowana populacja w III/IV stadium zaawansowania</b>	645	737	830
<b>potwierdzona ekspresja PD-L1&lt;1%</b>	59%		
<b>oszacowana populacja w III/IV stadium z potwierdzoną ekspresją PD-L1&lt;1%</b>	<b>380</b>	<b>434</b>	<b>489</b>

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 15.11.2022]

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp: 15.11.2022]

Raport: Leczenie czerniaka w Polsce Krok od standardów terapeutycznych <https://www.akademiaczerniaka.pl/pliki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf> [dostęp: 15.11.2022]

Tawbi HA, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true> [dostęp: 17.01.2023]

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego dla pacjentów z ekspresją PD-L1<1% wyliczono z wykorzystaniem rozkładu Weibulla wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 9,7 miesiąca którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W poniższych oszacowaniach założono, że terapii będą wymagać wszyscy pacjenci.

Nowe przypadki rocznie: ok. 430 (380 – 490)\*

<sup>25</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 15.11.2022]

<sup>26</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów, 2021, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_09\\_Czerniaki\\_skory\\_20211230.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf) [dostęp: 15.11.2022]

<sup>27</sup> Raport: Leczenie czerniaka w Polsce Krok od standardów terapeutycznych <https://www.akademiaczerniaka.pl/pliki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf> [dostęp: 15.11.2022]

<sup>28</sup> EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 15.11.2022]

<sup>29</sup> Tawbi HA, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true> [dostęp: 17.01.2023]

Liczba osób leczonych rocznie: ok. 330 (ok. 290 – 370)\*

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (osobolata): ok. 330 (ok. 290 – 370)\*

Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): ok. 160 (ok. 140 – 180)\*

Szacowana populacja w drugim roku (osobolata): ok. 330 (ok. 290 – 370)\*

\*zaokrąglono do pełnych dziesiątek

## **4.2 Podsumowanie szacowania populacji**

Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana liczba pacjentów (od ok. 380 do ok. 490) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię, dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej. Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto, wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywotnim dla niwolumabu z relatlimabem (9,7 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego dla pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Opdulag (niwolumab + relatlimab) we wskazaniu do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10.11.2022 i 18.11.2022 roku. Aktualizacja została dokonana w dniu 05.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	niwolumab + relatlimab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



## 5.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 30 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 5 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 1 pozycję<sup>30</sup>, odstąpiono natomiast od jej opisu, ponieważ dotyczy ona badania RELATIVITY-047 stanowiącego główne badanie rejestracyjne ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w rozdziale 6.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne CA224047 (RELATIVITY-047) oraz wyodrębniono dodatkowe jedno wspierające badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdualag – badanie CA224020 (RELATIVITY-020). Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>CA224047 (RELATIVITY-047)</b></p> <p><b>Typ badania:</b> interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Bristol Myers Squibb</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- II/III fazy,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>- wielośrodkowe (prowadzone także w Polsce).</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b></p> <p>Leczenie relatlimabem + niwolumabem poprawi PFS w porównaniu z monoterapią niwolumabem u wcześniej nieleczonych uczestników z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Badanie rozpoczęte 11.04.2018 r. Ostatni pacjent zrandomizowany w grudniu 2020 r. Badanie jest w toku. Dodatkowa obserwacja OS do maksymalnie 5 lat po</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 12 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody.</li> <li>• Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <math>\leq</math> 1, a dla nieletnich (w wieku 12-17 lat) wg Lansky Performance Score <math>\geq</math> 80%.</li> <li>• Histologicznie potwierdzony czerniak w stadium III (nieoperacyjny) lub w stadium IV, wg systemu AJCC (8 edycja).</li> <li>• Brak wcześniejszej systemowej terapii przeciwnowotworowej z powodu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka. Dopuszczalne były wcześniejsze adiuwantowe lub neoadiuwantowe terapie czerniaka, jeśli wszystkie związane z nimi zdarzenia niepożądane powróciły do wartości wyjściowych lub ustabilizowały się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anty-PD-1 lub anty-CTLA-4 z co najmniej 6-miesięcznym odstępem pomiędzy ostatnią dawką a datą nawrotu;</li> <li>• Terapia interferonem z ostatnią dawką co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• Schematy zawierające inhibitor BRAF- lub MEK z co najmniej 6-miesięcznym odstępem pomiędzy ostatnią dawką a datą nawrotu.</li> </ul> </li> <li>• Uczestnicy muszą mieć chorobę mierzalną za pomocą CT lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.</li> <li>• Do analizy biomarkerów należy dostarczyć tkankę guza z nieoperacyjnego lub przerzutowego miejsca choroby. Aby zostać zrandomizowanym, uczestnik musi być sklasyfikowany jako PD-L1 pozytywny lub PD-L1 negatywny, a także LAG-3 pozytywny lub LAG-3 negatywny. Uczestnicy z nieokreślonymi lub nieocenianymi wynikami statusu PD-L1 lub LAG-3 nie będą</li> </ul>	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do ramienia interwencji i komparatora.</p> <p><b>Interwencja:</b> 160 mg relatlimab + 480 mg niwolumab dożylnie co 4 tygodnie</p> <p><b>Komparator:</b> 480 mg niwolumab dożylnie co 4 tygodnie</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) definiowany przy pomocy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response</i>, CR);</li> <li>• odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response</i>, PR).</li> </ul> </li> </ul>

<sup>30</sup> Tawbi HA, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true> [dostęp: 18.11.2022]

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>randomizacji ostatniego pacjenta.</p> <p>Pierwotna data odcięcia danych: 09.03.2021 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji w czasie analizy pierwotnej dla populacji ITT wyniosła 13,21 miesiąca (zakres: 0–33,1 miesiąca).</p> <p>Zaktualizowana data odcięcia danych: 28.10.2021 r.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej daty odcięcia w populacji ITT wyniosła 19,27 miesiąca.</p> <p>Mediana czasu obserwacji na podstawie analizy eksploracyjnej dla podgrup według ekspresji PD-L1 &lt; 1% wyniosła 17,78 miesiąca (zakres: 0,26-40,64 miesiąca).</p>	<p>dopuszczeni do randomizacji do ramienia leczenia. Jeżeli przed rozpoczęciem fazy przesiewowej dostępna jest niewystarczająca ilość tkanki nowotworowej z miejsca nieoperacyjnego lub przerzutowego, uczestnicy muszą wyrazić zgodę na pobranie dodatkowej tkanki nowotworowej podczas okresu przesiewowego w celu wykonania analiz biomarkerów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uczestnicy muszą posiadać znany status mutacji BRAF V600 lub zgodę na testowanie mutacji BRAF V600 zgodnie z lokalnymi standardami instytucji w okresie badania przesiewowego.</li> <li>• Wcześniejsza radioterapia musi zakończyć się co najmniej 2 tygodnie przed podaniem badanego leku.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych. Uczestnicy z przerzutami do mózgu kwalifikowali się, jeśli byli leczeni i nie ma dowodów na progresję w badaniu MRI przez co najmniej 8 tygodni po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</li> <li>• Czerniak gałki ocznej.</li> <li>• Osoby z aktywną, rozpoznaną lub z podejrzeniem choroby autoimmunologicznej. Pacjenci z cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającym leczenia systemowego, stany co do których nie spodziewa się nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego, zostali dopuszczeni.</li> <li>• Osoby z chorobą wymagającą leczenia systemowego kortykosteroidami (&gt;10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od rozpoczęcia badania. W przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczalne było stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych oraz steroidów zastępujących nadnercza w dawkach &gt;10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu.</li> <li>• Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1 (z wyjątkiem terapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czerniaka), przeciwciałem anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 (z wyjątkiem terapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czerniaka) lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych.</li> <li>• Pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie.</li> <li>• Troponina T (TnT) lub I (TnI) &gt; 2x instytucjonalna GGN. Uczestnicy z poziomami TnT lub TnI pomiędzy &gt; 1 do 2x GGN byli dopuszczeni, jeśli poziomy powtórzeń w ciągu 24 godzin są ≤ 1x GGN. Jeśli poziomy TnT lub TnI są &gt; 1 do 2x GGN w ciągu 24 godzin, uczestnik może zostać poddany ocenie kardiologicznej i rozważyć leczenie. Jeśli powtórzone poziomy TnT lub TnI po 24 godzinach są &lt; 2x GGN, uczestnik może być poddany ocenie kardiologicznej i może być rozważony do leczenia.</li> </ul>		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewłaściwa czynność szpiku kostnego, zdefiniowana jako liczba krwinek białych &lt;2000/ml, bezwzględna liczba neutrofilii &lt;1500/ml, liczba płytek krwi &lt;100 × 10<sup>3</sup>/ml, poziom hemoglobiny &lt;9,0 g/dl.</li> <li>• Niewłaściwa czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt;1,5 x GGN lub klirens kreatyniny &lt;40 ml/min wg równania Cockcrofta-Gaulta).</li> <li>• Niewłaściwa czynność wątroby, określona jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Bilirubina całkowita &gt; 1,5 x GGN (z wyjątkiem uczestników z zespołem Gilberta, którzy muszą mieć poziom bilirubiny całkowitej &lt; 3,0 x GGN).</li> <li>· Aminotransferaza asparaginianowa (AST)/aminotransferaza alaninowa (ALT) &gt; 3,0x GGN.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>Łącznie n = 714 Interwencja n = 355 Komparator n = 359</p> <p><b>Stratyfikacja pacjentów:</b> według statusu LAG-3, PD-L1, BRAF i stadium AJCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• status LAG-3 <ul style="list-style-type: none"> <li>· LAG-3 pozytywny (ekspresja ≥1%) lub</li> <li>· LAG-3 negatywny (ekspresja &lt; 1%)</li> </ul> </li> <li>• status PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> <li>· PD-L1 pozytywny (ekspresja ≥1%) lub</li> <li>· PD-L1 negatywny (ekspresja &lt; 1%)</li> </ul> </li> <li>• status BRAF <ul style="list-style-type: none"> <li>· BRAF V600 z mutacją lub</li> <li>· BRAF V600 bez mutacji (ang. wildtype)</li> </ul> </li> <li>• AJCC stadium M w badaniu przesiewowym <ul style="list-style-type: none"> <li>· M0/M1 dowolny (0)</li> <li>· M1 dowolny (1)</li> </ul> </li> </ul>		
<p><b>CA224020 (RELATIVITY-020)</b></p> <p><b>Typ badania:</b> interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Bristol-Myers Squibb</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I/IIa fazy,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- otwarte,</li> <li>- wieloosrodkowe,</li> <li>- składające się z 5 części (z wyjątkiem wybranych kohort w Części E, zapisy do pozostałych części zostały zakończone).</li> </ul> <p><b>Cel:</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do eskalacji (ang. <i>escalation</i>) dawki: pacjenci z rakiem: szyjki macicy, jajnika, pęcherza moczowego i jelita grubego, głowy i szyi, żołądka i rakiem wątrobowokomórkowym nieleczonym lekami immunoonkologicznymi; czerniakiem 1. linii; niedrobnokomórkowym rakiem płuc 1. linii/2. linii; rakiem nerkowokomórkowym nieleczonym lekami immunoonkologicznymi; niedrobnokórkowym rakiem płuc postępujący w trakcie lub po terapii lekami anti-PD1/anty-PDL-1, czerniakiem postępujący w trakcie lub po terapii lekami anti-PD1 lub anty-PDL1 z lub bez anty-CTLA-4.</li> <li>• Dla rozszerzenia (ang. <i>expansion</i>) dawki: wszystkie powyższe w eskalacji z wyjątkiem raka szyjki macicy, raka jajnika i raka jelita grubego.</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b> relatlimab w monoterapii</p> <p><b>Komparator:</b> relatlimab w połączeniu z niwolumabem</p>	<p><b>Pierwszorzędowy (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>• odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności eksperymentalnych schematów dawkowania relatlimabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów z wybranymi zaawansowanymi przerzutowymi i/lub nieresekcyjnymi nowotworami złośliwymi (w tym czerniakiem).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Badanie rozpoczęte 05.11.2013 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresa lub nietolerancja co najmniej jednego standardowego schematu leczenia, z wyjątkiem pacjentów kohorty pierwszej linii.</li> <li>• Stan sprawności ECOG między 0 a 2.</li> <li>• Przynajmniej 1 zmiana z mierzalną chorobą na początku badania.</li> <li>• Dostępność istniejącej próbki biopsji guza (i zgoda na wykonanie biopsji guza przed leczeniem).</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotne guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub guzy lite z przerzutami do OUN jako jedyne miejsce aktywnej choroby.</li> <li>• Choroba autoimmunologiczna.</li> <li>• Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych lub niekontrolowane drgawki w roku poprzedzającym wyrażenie świadomej zgody.</li> <li>• Niekontrolowane przerzuty do OUN.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>Według stanu na 25.02.2021 r. we wszystkich częściach badania: Łącznie n = 1404 Interwencja n = 25 Komparator n = 1379</p>		<p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.11.2022]

EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.11.2022]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922> [dostęp: 08.11.2022]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109> [dostęp: 08.11.2022]

Badanie CA224047 (RELATIVITY-047) to randomizowane badanie fazy 2/3 z podwójnie ślepą próbą porównujące relatlimab w skojarzeniu z niwolumabem z niwolumabem w monoterapii u pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem.

Zrandomizowano łącznie 714 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem (n = 355) lub niwolumabem (n = 359). Pacjenci w grupie leczenia skojarzonego otrzymywali 480 mg niwolumabu / 160 mg relatlimabu przez 60 minut co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie leczonej niwolumabem otrzymywali niwolumab w dawce 480 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Niedozwolone było zmniejszanie dawki ani zwiększanie dawki w obu ramionach leczenia. W przypadku młodzieży o masie ciała < 40 kg zaplanowano dawkowanie w oparciu o masę ciała. Jednak do badania nie zgłosiła się żadna młodzież. Randomizację stratyfikowano na podstawie ekspresji PD-L1 ( $\geq 1\%$  w porównaniu do < 1) za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx oraz ekspresji LAG-3 ( $\geq 1\%$  w porównaniu do < 1) określonej za pomocą zwalidowanego analitycznie testu LAG-3 IHC, statusu mutacji BRAF V600 i stadium M według systemu klasyfikacji AJCC w wersji 8 (M0/M1any[0] w porównaniu do M1any[1]). Leczenie w ramach badania kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, przerwania leczenia, wycofania zgody lub zakończenia badania. Oceny guza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 12 tygodni po randomizacji, następnie co 8 tygodni do tygodnia 52., a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia, w zależności od tego, które zdarzenie miało miejsce później. Leczenie wykraczające poza wstępnie ocenioną przez badacza progresję zdefiniowaną przez RECIST v1.1 było dozwolone, jeśli pacjent miał ocenioną przez badacza korzyść kliniczną i tolerował leczenie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) określane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR), natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi było całkowite przeżycie (OS) oraz odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR) według BICR, definiowany przy pomocy odpowiedzi całkowitej (CR) i odpowiedzi częściowej (PR).

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zostały ocenione w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT), składającej się ze wszystkich randomizowanych pacjentów.

Charakterystyka wyjściowa populacji ITT była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 20–94 lat), przy czym 47% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 19% pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Większość pacjentów było rasy białej (97%) i płci męskiej (58%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (67%) lub 1 (33%). U większości pacjentów (92%) występowała choroba w stadium IV według AJCC; u 38,9% pacjentów choroba M1c, u 2,4% pacjentów choroba M1d, 8,7% pacjentów było wcześniej leczonych układowo, u 36% pacjentów wyjściowe stężenie LDH było większe niż GGN w momencie rozpoczęcia badania. U 32% pacjentów występował czerniak z mutacją BRAF; u 75% pacjentów występowała ekspresja LAG-3  $\geq 1\%$ , a u 41% pacjentów ekspresja PD-L1 na błonie komórkowej guza  $\geq 1\%$ . Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 w komórkach guza rozkład pacjentów w dwóch badanych grupach był zrównoważony. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  były zasadniczo podobne w grupach leczenia.

Ekspresję PD-L1 zdefiniowano jako procent komórek nowotworowych z wybarwioną błoną w co najmniej 100 możliwych do oceny komórkach nowotworowych na zwalidowanym teście Agilent/Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Na potrzeby stratyfikacji podczas randomizacji pacjentów sklasyfikowano jako PD-L1 z dodatnim wynikiem  $\geq 1\%$  w porównaniu z PD-L1 ujemnym  $< 1\%$ . Wyjściowe PD-L1 zdefiniowano jako ostatni wymierny wynik testu przed lub w dniu randomizacji. Pacjenci z nieokreślonymi lub niemożliwymi do oceny wynikami statusu PD-L1 nie mogli być losowo przydzielani do grupy leczenia.

Poziom dowodów naukowych określony został jako B, tj. poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji).

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących niwolumab + relatlimab we wskazaniu czerniak skóry

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
N/A	A Phase 2 Clinical Trial of Neoadjuvant Relatlimab and Nivolumab in High Risk, Clinical Stage II Cutaneous Melanoma (Neo ReNi II)	II	jeszcze nie rekrutuje	pierwsza/kolejna	12.2022	12.2024	12.2034	20	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418972?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418972?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=4</a>	-
N/A	Nivolumab, BMS-936558 in Combination With Relatlimab, BMS-986016 in Patients With Metastatic Melanoma Naïve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting	II	rekrutuje	pierwsza	29.03.2019	07.2023	07.2023	42	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743766?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743766?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=7</a>	-
Nie	A Study to Assess Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Alone After Complete Resection of Stage	III	rekrutuje	kolejna	19.10.2021	15.12.2025	15.12.2025	1 050	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569?term=Rel">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569?term=Rel</a>	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	III-IV Melanoma (RELATIVITY-098)								<a href="#">atlimab&amp;draw=3&amp;rank=11</a>	
N/A	Interleukin-6 Receptor Inhibitor Sarilumab in Combination With Ipilimumab, Nivolumab and Relatlimab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	II	jeszcze nie rekrutuje	pierwsza/kolejna	01.12.2022	06.2025	12.2025	69	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05428007?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=12">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05428007?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=12</a>	-
N/A	Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression	II	zakończon e (utrata środków)	kolejna	17.01.2019	28.05.2020	28.05.2020	2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724968?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724968?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=15</a>	5.03.2021
Tak	A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma (RELATIVITY-047)	II/III	aktywne, nie rekrutuje	pierwsza	11.04.2018	25.01.2021	16.12.2025	714	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=16">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=16</a>	29.03.2022
N/A	An Investigational Immunotherapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors	I/II	aktywne, nie rekrutuje	kolejna	05.11.2013	26.09.2022	31.12.2023	1 499	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=37">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=37</a>	-
Nie	Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade	II	aktywne, nie rekrutuje	pierwsza	02.02.2016	01.12.2022	01.12.2022	53	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519322?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=40">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519322?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=40</a>	-
N/A	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)	II	rekrutuje	kolejna	12.08.2015	31.12.2025	31.12.2025	6 452	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060?term=Relatlimab&amp;draw=6&amp;rank=48">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060?term=Relatlimab&amp;draw=6&amp;rank=48</a>	-

N/A – brak danych

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 08.11.2022] oraz BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 17.11.2022]

#### Podsumowanie:

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono łącznie 9 badań klinicznych, w których jako lek zastosowano relatlimab w skojarzeniu z niwolumabem we wskazaniu czerniak skóry. Wśród odnalezionych badań znalazło się badanie rejestracyjne dla leku Opdualag - CA224047 (RELATIVITY-047), które zostało szerzej opisane w niniejszym raporcie. Badanie to było prowadzone m.in. w Polsce.

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

W związku z faktem, że badanie CA224020 (RELATIVITY-020) stanowi jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) produktu leczniczego Opdualag, odstąpiono od wykonania jego szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047).

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>niskie</b>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

#### Wnioski:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na niskie.

### 5.4.2. Opis komparatora

W badaniu CA224047 (RELATIVITY-047) ramię kontrolne stanowił niwolumab, którego dawkowanie wynosiło 480 mg dożylnie co 4 tygodnie. Nie było dozwolone zmniejszanie dawki.

W Polsce, w ramach programu lekowego B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43), niwolumab jest refundowany.

Zastosowanie niwolumabu w ramach grupy kontrolnej uznaje się za zasadne, ponieważ jest on wymieniany przez wytyczne postępowania klinicznego jako jeden z preferowanych schematów leczenia. Ponadto, zarówno wytyczne, jak i EPAR, wskazują, że nie jest ustalony konkretny schemat leczenia pacjentów z przerzutowym bądź nieoperacyjnym czerniakiem skóry.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdualag dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – punkt drugorzędowy;
- jakości życia:
  - wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient reported outcome*, PRO) – punkt drugorzędowy, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych stanu zdrowia, objawów nowotworowych i jakości życia oraz wpływu objawowych zdarzeń niepożądanych oraz wpływu na pracę/aktywność zostały uchwycone przy użyciu następujących miar:
    - EuroQoL EQ-5D;
    - Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M);
    - Functional Assessment of Cancer Therapy Item General Population 5 (FACIT GP5);
    - Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH);
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;

- surogatów:
  - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – punkt pierwszorzędowy;
  - odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – punkt drugorzędowy, definiowany przy pomocy:
    - odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR);
    - odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR).

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obciążone są niepewnością.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Wskazanie obejmuje zarówno osoby dorosłe, jak i młodzież w wieku od 12 do 18 lat (o masie ciała co najmniej 40 kg), jednak do badań klinicznych nie włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Ze względu na niską częstość występowania zaawansowanego czerniaka w populacji pediatrycznej oraz związane z tym trudności włączenia młodzieży do badań klinicznych, wskazania dla młodzieży będą oparte na ekstrapolacji danych dotyczących dorosłych.
- Ramieniem interwencji są substancje skojarzone (relatlimab + niwolumab) dla których komparatorem jest jedna z substancji z ramienia interwencji (niwolumab).

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Nieosiągnięta mediana OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdualag do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%. Były to: główne badanie CA224047 (RELATIVITY-047) oraz badanie wspomagające CA224020 (RELATIVITY-020).

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na niskie.

Skuteczność leczenia w badaniu rejestracyjnym oceniano na podstawie m.in. przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR).

Ograniczeniami badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) jest niewłączenie do niego pacjentów poniżej 18 lat oraz brak wyników dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku. Powyższe zidentyfikowane ograniczenia powinny zostać uwzględnione przy wnioskowaniu o skuteczności produktu leczniczego.



## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Głównym badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Opdualag jest badanie CA224047 (RELATIVITY-047), które zostało opisane w poniższych podrozdziałach.

Badaniem wspierającym było badanie CA224020 (RELATIVITY-020), które jest otwartym badaniem fazy I/IIa mającym na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności relatlimabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów z wybranymi zaawansowanymi lub nawracającymi nowotworami złośliwymi, w tym czerniakiem. Badanie wykazało, że połączenie relatlimabu i niwolumabu przejawia działanie przeciwnowotworowe, w tym trwałe obiektywne odpowiedzi u pacjentów z czerniakiem.<sup>31</sup>

W związku z tym, że badanie CA224020 (RELATIVITY-020) stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Opdualag, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

### **Komentarz Analityków**

*Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), który wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PDL-2.*

*Zarejestrowane wskazanie dotyczy ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1%, a więc wartości w granicach błędu pomiaru. Wydaje się więc niezasadne stosowanie u tych pacjentów niwolumabu. Pomimo, że badanie wspierające dla badania rejestracyjnego wykazało, że połączenie relatlimabu i niwolumabu przejawia działanie przeciwnowotworowe, w tym trwałe obiektywne odpowiedzi u pacjentów z czerniakiem, bardziej efektywną i jednoznaczną miarą efektywności relatlimabu dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% byłoby sprawdzenie jego działania w monoterapii.*

### **6.1 Ocena skuteczności klinicznej<sup>32,33</sup>**

Na dzień pierwotnej daty odcięcia danych (09.03.2021 r.), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,21 miesiąca, mediana czasu trwania terapii wyniosła 5,55 miesiąca w ramieniu relatlimab + niwolumab i 4,86 miesiąca w ramieniu niwolumabu w monoterapii.

W dniu zaktualizowanej daty odcięcia danych (28.10.2021 r.), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,27 miesiąca, mediana czasu trwania terapii wynosiła 8,3 miesiąca w ramieniu relatlimab + niwolumab i 6,5 miesiąca w ramieniu niwolumabu w monoterapii.

Poniżej przedstawiono i omówiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych.

#### **Analiza dla populacji ogólnej**

##### **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

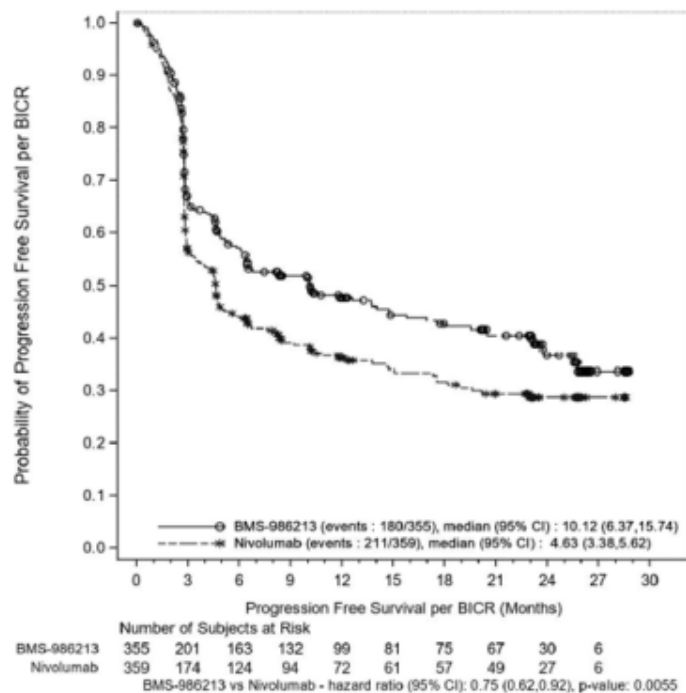
Dla pierwotnej daty odcięcia danych (09.03.2021 r.) mediana PFS wyniosła 10,12 miesięcy (95% CI: 6,37; 15,74) w ramieniu relatlimab + niwolumab oraz 4,63 miesiąca (95% CI: 3,38; 5,62) w ramieniu niwolumabu. Różnice były istotne statystycznie (HR: 0,75; 95% CI: 0,62; 0,92).

Rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera faworyzujących ramię relatlimab + niwolumab w porównaniu z niwolumabem w monoterapii nastąpiło po około 3 miesiącach, w czasie pierwszej oceny w trakcie badania i ten efekt leczenia utrzymywał się przez późniejszy okres obserwacji.

<sup>31</sup> Tawbi HA, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true> [dostęp: 17.01.2023]

<sup>32</sup> EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

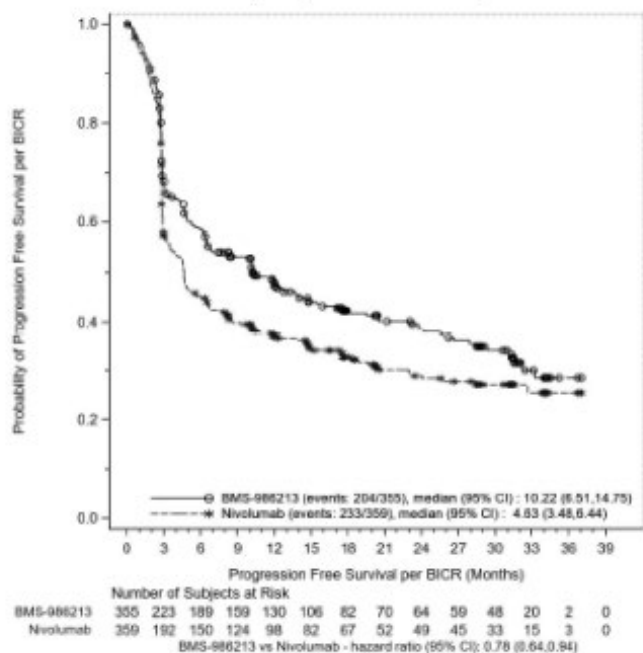
<sup>33</sup> ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.11.2022]



**Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji ogólnej (ITT) – data odcięcia: 09.03.2021 r.**

Źródło: EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

Zaktualizowana analiza PFS obejmująca dodatkowe 46 zdarzeń PFS w obu ramionach potwierdziła pierwotną analizę. Mediana PFS w ramieniu relatlimab + niwolumab wyniosła 10,22 miesiąca (95% CI: 6,51; 14,75 ) i była o 5,6 miesiąca dłuższa w porównaniu z ramieniem niwolumabu w monoterapii, tj. 4,63 miesiąca (95% CI: 3,48; 6,44). Różnice były istotne statystycznie (HR: 0,78; 95% CI: 0,64; 0,94).

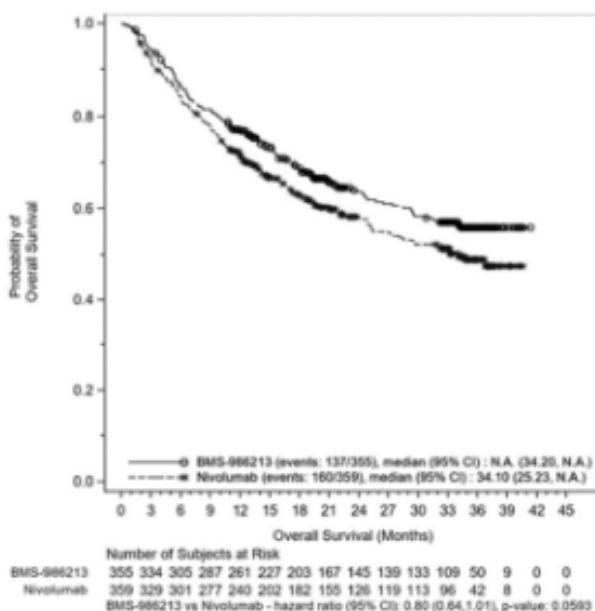


**Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji ogólnej (ITT) – data odcięcia: 28.10.2021 r.**

Źródło: EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

## Przeżycie całkowite (OS)

Podczas gdy OS faworyzował relatlimab + niwolumab w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (krzywe KM dla grupy otrzymującej relatlimab + niwolumab znajduje się powyżej grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii przez cały okres obserwacji w populacji ITT), poprawa nie była istotna statystycznie (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01; p = 0,0593). Nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 34,2, NR) w ramieniu relatlimab + niwolumab, natomiast w ramieniu samego niwolumabu wyniosła ona 34,1 miesiący (95% CI: 25,23, nie dotyczy). Oszacowane wyniki OS po 12, 24 i 36 miesiącach były o ponad 5% wyższe dla ramienia relatlimab + niwolumab w porównaniu z ramieniem niwolumabu w monoterapii.



### Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla populacji ogólnej (ITT) – data odcięcia: 28.10.2021 r.

Źródło: EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

## Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR)

ORR nie był testowany pod kątem istotności statystycznej. Jednak, dla zaktualizowanej daty odcięcia danych, relatlimab + niwolumab wykazał poprawę ORR w porównaniu z niwolumabem w monoterapii u wszystkich randomizowanych pacjentów; odpowiednio: ORR = 43,1% (95% CI: 37,9; 48,4) i ORR = 32,6% (95% CI: 27,8; 37,7). Wskaźniki ORR w 12. tygodniu wyniosły 30,1% w porównaniu z 21,7%, a sam ORR dojrzał do 28. tygodnia. CR uzyskano u 16,3% pacjentów w ramieniu relatlimab + niwolumab i u 14,2% pacjentów w ramieniu niwolumabu, natomiast PR odpowiednio u 26,8% i 18,4% pacjentów.

## Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO)

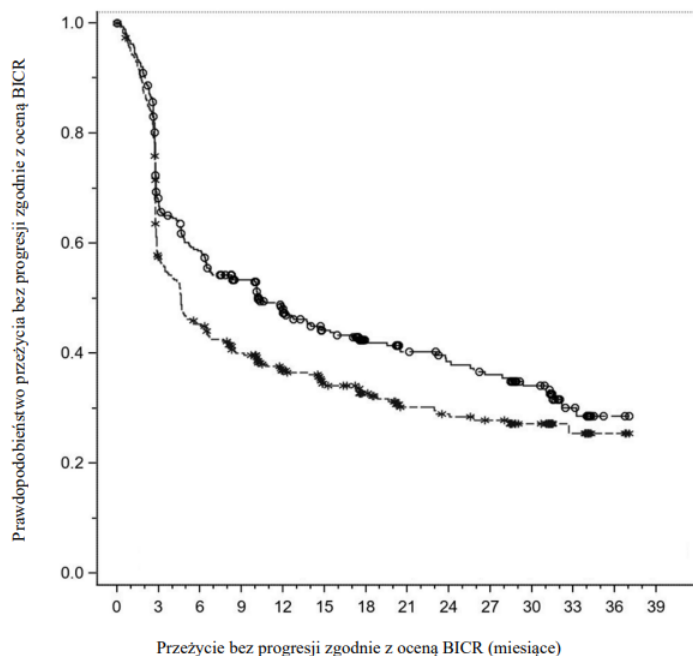
Do pomiaru zmian jakości życia zastosowano różne narzędzia, w tym m.in. zmianę stanu zdrowia (EuroQoL EQ-5D), zmianę objawów związanych z nowotworem i jakości życia (FACT-M) oraz wpływu objawowych zdarzeń niepożądanych (FACIT GP5). Jakość życia pozostała stabilna w obu ramionach leczenia, a obserwowane zmiany nie osiągnęły minimalnych istotnych różnic. W niektórych domenach punktacji obserwowano nieznacznie wyższe wyniki w monoterapii niwolumabem, jednak nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy obiema grupami leczenia.

## Analiza wstępnie określonych podgrup według ekspresji PD-L1 < 1%

Kluczowe wyniki skuteczności dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% na podstawie analizy eksploracyjnej z dnia 28.10.2021 r. wynoszą:

- mediana PFS wyniosła 6,67 miesiący (95% CI: 4,67; 11,99) w ramieniu relatlimab + niwolumab oraz 2,96 miesiąca (95% CI: 2,79; 4,50) w ramieniu niwolumabu. Różnice były istotne statystycznie (HR: 0,68; 95% CI: 0,53; 0,86);

- mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu relatlimab + niwolumab (95% CI: 27,43, nie dotyczy), natomiast w ramieniu niwolumabu wyniosła 27,04 miesiąca (95% CI: 17,12, nie dotyczy). Różnice nie były istotne statystycznie (HR: 0,78; 95% CI: 0,59; 1,04);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyniósł 36,4% (95% CI: 29,8; 43,3) w ramieniu relatlimab + niwolumab oraz 24,1% (95% CI: 18,5; 30,4) w ramieniu niwolumabu.



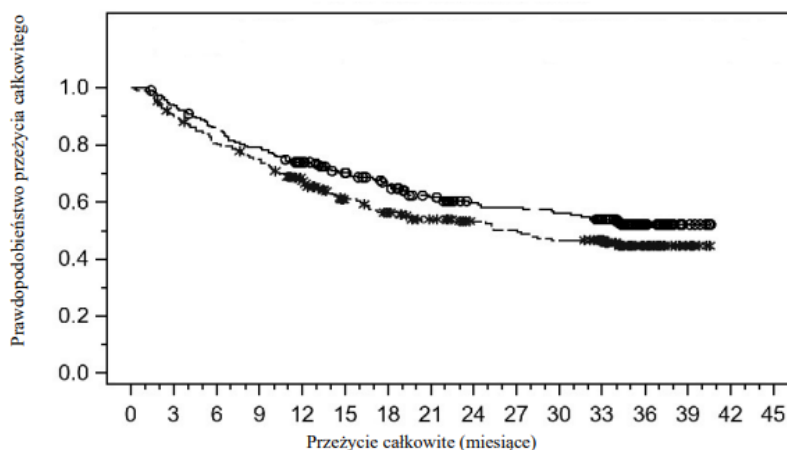
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab/relatlimab													
209	122	99	80	65	53	44	36	33	30	27	9	2	0
Niwolumab													
212	98	71	57	41	34	27	24	22	20	14	8	2	0

---○--- Niwolumab/relatlimab (zdarzenia: 124/209); mediana (95% CI): 6,67 miesiąca (4,67; 11,99)  
 ---\*--- Niwolumab (zdarzenia: 155/212), mediana (95% CI): 2,96 miesiąca (2,79; 4,50)

**Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% - data odcięcia: 28.10.2021 r.**

ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.11.2022]



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab/relatlimab	209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Niwolumab	212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

—○— Niwolumab/relatlimab (zdarzenia: 89/209), mediana (95% CI): Nd. (27,43; Nd.)  
 - - \* - - Niwolumab (zdarzenia: 104/212), mediana (95% CI): 27,04 miesiąca (17,12; Nd.)

**Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% - data odcięcia: 28.10.2021 r.**

ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

### **Podsumowanie**

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność był PFS, drugorzędowymi natomiast OS i ORR.

W momencie pierwszej daty odcięcia danych, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,21 miesiący, relatlimab + niwolumab wykazał statystycznie istotną poprawę PFS w porównaniu z niwolumabem w monoterapii, HR: 0,75 (95% CI: 0,62, 0,92). Mediana PFS wyniosła 10,12 miesiąca w przypadku relatlimab + niwolumab w porównaniu z 4,63 miesiąca w przypadku samego niwolumabu. Zaktualizowana analiza PFS z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,27, potwierdziła pierwotną analizę PFS.

Dane OS nie były statystycznie istotne w czasie końcowej analizy (HR=0,80; 95% CI: 0,64; 1,01). Mediana OS nie została osiągnięta dla relatlimab + niwolumab (95% CI: 34,2, nie dotyczy) i natomiast dla niwolumabu w monoterapii wyniosła 34,1 miesiąca (95% CI: 25,23, nie dotyczy).

ORR wyniósł 43,1% (95% CI: 37,9; 48,4) w porównaniu z 32,6% (95% CI: 27,8; 37,7) odpowiednio w ramieniu relatlimab + niwolumab oraz niwolumab w monoterapii.

U osób z ekspresją PD-L1<1% zastosowanie kombinacji relatlimab + niwolumab daje dodatkową korzyść w zakresie PFS.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym<sup>34</sup>

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie głównego badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) i opierają się na pierwotnej dacie odcięcia danych z dnia 09.03.2021 r. z medianą czasu obserwacji 13,21 miesiąca. Wydłużony okres obserwacji o medianie 19,27 miesiąca (zaktualizowana data odcięcia danych - 28.10.2021 r.) wykazał zgodne wyniki z analizą pierwotną. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby wymagającej przerwania leczenia, wycofania zgody na leczenie lub zakończenia badania.

Wnioskowane wskazanie dla relatlimabu z niwolumabem obejmuje zarówno osoby dorosłe, jak i młodzież w wieku od 12 do <18 lat, jednak do badań klinicznych nie włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Mimo to profil bezpieczeństwa niwolumabu u młodzieży wydaje się być porównywalny do znanego profilu bezpieczeństwa niwolumabu u dorosłych.

Dlatego wskazanie dla młodzieży opiera się na ekstrapolacji danych dotyczących osób dorosłych. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania niwolumabu+relatlimabu u młodzieży będzie obserwowane po zatwierdzeniu poprzez Plan Zarządzania Ryzykiem (*Risk Management Plan, RMP*).

#### Zdarzenia niepożądane (*adverse events, AEs*)

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli AE dowolnego stopnia z jakiegokolwiek przyczyny, w 97% i 94% oraz stopnia 3-4 w 40% i 33%, odpowiednio w przypadku relatlimab + niwolumab i monoterapii niwolumabem. W odniesieniu do AE związanych z lekiem, zgłoszona częstość występowania AE dowolnego stopnia wyniosła 81,1% w ramieniu relatlimab + niwolumab i 69,9% w ramieniu niwolumabu, podczas gdy AE stopnia 3-4 zgłosiło odpowiednio 18,9% i 9,7% badanych.

Najczęściej (>15%) zgłaszanymi AE dowolnego stopnia były zmęczenie (29% vs 20%), świąd (25% vs 17%), ból stawów (24% vs 15%), biegunka (23% vs 17%), ból głowy (18% vs 12%), nudności (17% vs 15%), wysypka (17% vs 13%) i niedoczynność tarczycy (15% vs 12%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem (relatlimab + niwolumab vs monoterapia niwolumabem; ≥ 10% pacjentów relatlimab + niwolumab) były świąd (23,4% vs 15,9%), zmęczenie (23,1% vs 12,8%), wysypka (15,5% vs 12,0%), bóle stawów (14,4% vs 7,2%), niedoczynność tarczycy (14,4% vs 12,0%), biegunka (13,5% vs 9,2%) i bielactwo (10,4% vs 9,7%); te AE były głównie niskiego stopnia.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 (relatlimab + niwolumab vs monoterapia niwolumabem; ≥ 1% pacjentów relatlimab + niwolumab) były zwiększenie aktywności lipazy (1,7% vs 0,8%), zwiększenie aktywności AlAT (1,4% vs 0,6%), zwiększona AspAT (1,4% vs 0,3%), a także zmęczenie (1,1% vs 0,3%).

Relatlimab + niwolumab wykazywały większą toksyczność niż monoterapia niwolumabem. Liczbowa częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z lekiem stopnia 3-4 jest wyższa u pacjentów z ramienia relatlimab + niwolumab (9,3%) w porównaniu z monoterapią niwolumabem (4,7%). Ogólna częstość wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z przyczynowością i lekiem była wyższa w grupie relatlimab + niwolumab, większość była niskiego stopnia (stopień 1-2), a profil bezpieczeństwa relatlimab + niwolumab był możliwy do opanowania.

#### Poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse events, SAEs*) i zgony

W dniu odcięcia danych (9.03.2021 r.) 30,4% pacjentów w ramieniu relatlimab + niwolumab i 33,1% pacjentów w ramieniu niwolumabu zmarło podczas badania. Progresja choroby była najczęstszą przyczyną zgonów w obu ramionach. Podobny odsetek pacjentów w ramionach relatlimab + niwolumab (0,8%; 3 osoby) i niwolumab (0,6%; 2 osoby) zmarł z powodu toksyczności badanego leku. Było to spowodowane limfocytopenią, ostrym obrzękiem płuc i zapaleniem płuc w ramieniu relatlimab + niwolumab oraz posocznica+zapaleniem mięśnia sercowego oraz nasileniem zapalenia płuc w ramieniu niwolumabu. Liczby są zbyt niskie, aby ujawnić jakąkolwiek tendencję lub wskazać na systematyczny związek przyczynowy z udziałem relatlimabu.

Chociaż wyższy odsetek pacjentów w ramieniu relatlimab + niwolumab (34%) niż w ramieniu niwolumabu (29%) cierpiał na SAE jakiegokolwiek stopnia, nie zgłoszono żadnego pojedynczego SAE z częstością > 2%, z wyjątkiem progresji nowotworu złośliwego. Większość SAE w obu grupach została uznana przez badacza za niezwiązane z lekiem, co jest dopuszczalnym wyjaśnieniem w odniesieniu do dużej różnorodności i rodzaju SAE.

<sup>34</sup> EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.11.2022]

Związane z lekiem zapalenie mięśnia sercowego były rzadkie w obu ramionach leczenia (1,1% relatlimab + niwolumab i 0,3% niwolumab), podobnie jak zapalenie mięśnia sercowego wysokiego stopnia (0,6% w ramieniu relatlimab + niwolumab vs 0% w ramieniu niwolumabu). Wydaje się, że nie ma szczególnego związku między SAE związanymi z lekiem a jednym z ramion leczenia.

Zgony przypisane z innych przyczyn zgłoszono u 14 (3,9%) pacjentów w ramieniu relatlimab + niwolumab i 16 (4,5%) pacjentów w ramieniu niwolumabu, co jest zrównoważone pomiędzy ramionami badania. Żadne nie zostały uznane za związane z badanymi lekami. Jednak 6 pacjentów ze wszystkich zrandomizowanych zmarło z powodu niedokrwiennej niewydolności serca, a 2 pacjentów zmarło z powodu incydentu naczyniowo-mózgowego. Z analizy przypadków zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wynika, że większość pacjentów miała wcześniej istniejący czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i jest mało prawdopodobne, aby zgon był związany z badanym lekiem.

### **Informacje z ChPL<sup>35</sup>**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zmęczenie (41%), ból mięśniowo-szkieletowy (32%), wysypka (29%), ból stawów (26%), biegunka (26%), świąd (26%), ból głowy (20%), nudności (19%), kaszel (16%), zmniejszenie apetytu (16%), niedoczynność tarczycy (16%), ból brzucha (14%), bielactwo (13%), gorączka (12%), zaparcia (11%), zakażenie dróg moczowych (11%), duszność (10%) i wymioty (10%).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to: niewydolność nadnerczy (1,4%), niedokrwistość (1,4%), ból pleców (1,1%), zapalenie jelita grubego (1,1%), biegunka (1,1%), zapalenie mięśnia sercowego (1,1%), zapalenie płuc (1,1%) i zakażenie dróg moczowych (1,1%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem wynosiła 43% w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i 35% w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem oceniano u 355 pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem (badanie CA224047). Tabela 13 przedstawia działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,94 miesiąca. Częstości podane powyżej i w Tabeli 13. określono na podstawie częstości działań niepożądanych wynikających z wszystkich przyczyn. Działania te sklasyfikowano według układów narządów oraz według częstości występowania. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 13. Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	zakażenie dróg moczowych
Często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	zapalenie mieszków włosowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	niedokrwistość <sup>a</sup> , limfocytopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup>
Często	małopłytkowość <sup>a</sup> , eozynofilia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność przysadki, niedoczynność gonad
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
Często	cukrzyca, hipoglikemia <sup>a</sup> , zmniejszenie masy ciała, hiperurykemia, hipoaalbuminemia, odwodnienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	

<sup>35</sup> ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

Często	stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	zapalenie błony naczyniowej oka, niedowidzenie, suchość oka, zwiększone łzawienie
Niezbyt często	zespół Vogta-Koyanagi-Harady, przekrwienie oka
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	zapalenie mięśnia sercowego
Niezbyt często	wysiłek osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	zapalenie żył
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc <sup>b</sup> , niedrożność nosa
Niezbyt często	astma
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, utrudnione połykanie, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie przełyku
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	zapalenie wątroby
Niezbyt często	zapalenie dróg żółciowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	wysypka, bielactwo, świąd
Często	łysienie, rogowacenie liszajowate, reakcja nadwrażliwości na światło, suchość skóry
Niezbyt często	pemfigoid, łuszczyca, pokrzywka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Często	zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa
Niezbyt często	zapalenie mięśni, zespół Sjogrena, reumatyczny ból wielomięśniowy, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	niewydolność nerek, białkomocz
Niezbyt często	zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	azoospermia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	obrzęk, zespół grypopodobny, dreszcze
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności AlAT <sup>a</sup> , hiponatremia <sup>a</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>a</sup> , hiperkalemia <sup>a</sup> , hipokalcemia <sup>a</sup> , hipomagnezemia <sup>a</sup> , hiperkalcemia <sup>a</sup> , hipokaliemia <sup>a</sup>
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>a</sup> , hipernatremia <sup>a</sup> , hipermagnezemia <sup>a</sup> , zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy
Niezbyt często	zwiększenie stężenia białka c-reaktywnego, zwiększenie szybkości sedimentacji krwinek czerwonych
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym

<sup>a</sup> Częstości w obrębie wyników laboratoryjnych odzwierciedlają liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

<sup>b</sup> W badaniu klinicznym zgłoszono przypadek śmiertelny.

Źródło: ChPL Opdualag, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022]

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Opdualag jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.



W ChPL zawarto również informację o wymaganiu do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs) tego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport dotyczący tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL umieszczono również informację o Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który zawiera następujące działania: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Co więcej, uaktualniony RMP należy przedstawić na życzenie Europejskiej Komisji Leków, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W ChPL wskazano także dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka, które informują, że podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Opdualag jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci/opiekunowie, którzy mogą zlecać i stosować produkt leczniczy Opdualag, mają dostęp lub otrzymają kartę pacjenta.

Karta pacjenta będzie zawierać następujące podstawowe informacje:

- Leczenie produktem Opdualag może zwiększać ryzyko wystąpienia:
  - zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego;
  - zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego;
  - zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego;
  - endokrynopatii pochodzenia immunologicznego o zapalenia nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego;
  - działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego dotyczących skóry;
  - zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego;
  - innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego;
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe zagrożenia bezpieczeństwa i kiedy należy zasięgnąć porady pracownika opieki zdrowotnej.
- Dane kontaktowe osoby zlecającej produkt leczniczy Opdualag.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny uzgodni format i treść powyższych materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym przed wprowadzeniem produktu leczniczego Opdualag w każdym państwie członkowskim.

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>36</sup>, na dzień 03.11.2022 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Opdualag.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>37</sup> na dzień 03.11.2022 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdualag. Zidentyfikowano 5 działań niepożądanych u 2 pacjentów (były to przypadki ciężkie, ale nie zgony). Zareportowane powikłania dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1); infekcji i infestacji (1); urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1); zaburzeń układu nerwowego (1) oraz zaburzeń psychicznych (1).

W bazie VigiAccess<sup>38</sup> prowadzonej przez WHO, na dzień 03.11.2022 r. odnotowano 130 przypadków działań niepożądanych leku Opdualag u 52 osób. Najczęściej zgłaszano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23), w tym m.in.: śmierć (8), zmęczenie (8);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (18), w tym m.in.: problem z celowym użyciem produktu (8), użycie off-label (4);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (12), w tym m.in.: wysypka (5);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (11), w tym m.in.: biegunka (5), zaparcia (3), mdłości (3).

Na dzień 03.11.2022 r. lek Opdualag nie znajduje się w bazie EudraVigilance<sup>39</sup>.

### **Podsumowanie:**

- Mediana czasu obserwacji dla pierwotnej daty odcięcia danych w badaniu CA224047 (RELATIVITY-047) wyniosła 13,21 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania terapii w grupie relatlimab + niwolumab

<sup>36</sup> <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [dostęp: 03.11.2022]

<sup>37</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 03.11.2022]

<sup>38</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 03.11.2022]

<sup>39</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.11.2022]

wyniosła 5,55 miesiąca w porównaniu z 4,86 miesiąca w grupie leczonych niwolumabem. Dla zaktualizowanej daty odcięcia danych mediana czasu obserwacji wyniosła 19,27 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania terapii 8,3 miesiąca i 6,5 miesiąca, odpowiednio dla ramienia relatlimab + niwolumab i niwolumab w monoterapii. W związku z tym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem relatlimabu z niwolumabem były zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, ból stawów, biegunka, świąd, ból głowy. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była niewydolność nadnerczy i niedokrwistość.
- Zgon wystąpił u 30,4% pacjentów w grupie leczonej relatlimabem z niwolumabem, a główną jego przyczyną była progresja choroby.

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

### **Skuteczność**

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność był PFS, drugorzędowymi natomiast OS i ORR. W analizie pierwotnej populacji ITT z medianą okresu obserwacji wynoszącą 13,21 miesiąca zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS, z medianą PFS wynoszącą 10,12 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w porównaniu z 4,63 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab. Zaktualizowana analiza PFS z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,27, potwierdziła pierwotną analizę PFS. W czasie wstępnie określonej końcowej analizy OS w populacji ITT, z medianą okresu obserwacji 19,27 miesiąca, wartość OS nie była istotna statystycznie. ORR wyniósł 43,1% dla ramienia relatlimab + niwolumab w porównaniu z 32,6% dla niwolumabu w monoterapii. U osób z ekspresją PD-L1 <1% zastosowanie kombinacji relatlimab + niwolumab daje dodatkową korzyść w zakresie PFS.

### **Bezpieczeństwo**

U prawie wszystkich pacjentów (97%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia z jakiegokolwiek przyczyny) związane ze stosowaniem relatlimabu z niwolumabem i dotyczyły one głównie zmęczenia, bólu mięśniowo-szkieletowego oraz wysypki. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

### **Komentarz Analityków**

*Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), który wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PDL-2.*

*Zarejestrowane wskazanie dotyczy ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1%, a więc wartości w granicach błędny pomiaru. Wydaje się więc niezasadne stosowanie u tych pacjentów niwolumabu. Pomimo, że badanie wspierające dla badania rejestracyjnego wykazało, że połączenie relatlimabu i niwolumabu przejawia działanie przeciwnowotworowe, w tym trwałe obiektywne odpowiedzi u pacjentów z czerniakiem, bardziej efektywną i jednoznaczną miarą efektywności relatlimabu dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% byłoby sprawdzenie jego działania w monoterapii.*

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1. Założenia

##### Założenia dla ocenianej technologii

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL:
  - „Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut”.
  - ” Leczenie produktem leczniczym Opdualag należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki.”.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023 r., dane o cenie leku nie były dostępne. Wobec czego ceny produktu leczniczego Opdualag szukano na stronach internetowych. Odnaleziono dwie ceny tj. 14 717,97 USD<sup>40</sup> oraz 19 675,63 EUR<sup>41</sup>. Po przeliczeniu cen na walutę polską do obliczeń wzięto niższą cenę leku, tj. 14 717,97 USD.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich (USD) na złote polskie (PLN) użyto średniego kursu Narodowego Banku Polskiego (NBP) z dnia 01.02.2023 r. Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.
- Oszacowano również koszt terapii dla wartości oczekiwanej czasu do progresji w horyzoncie dożywnym, wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego dla pacjentów z ekspresją PD-L1<1%.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Opdualag, nie uwzględniano kosztów dodatkowych, tj. koszty badań diagnostycznych, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

##### Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto niwolumab, który jest finansowany w Polsce.
- Zgodnie z danymi z ClinicalTrials dla badania rejestracyjnego niwolumab stosowano dożylnie w postaci roztworu do infuzji.
- Dawkowanie niwolumabu przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego tj. 480 mg co 4 tygodnie.
- Przyjęto, że niwolumab będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do wartości oczekiwanej PFS dla ocenianej interwencji.
- Cena niwolumabu jest średnią ceną produktu jednostkowego z bazy SWIAD NFZ wyliczoną jako koszt, jaki w czerwcu 2022 roku Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zapłacił świadczeniodawcom za 1 mg niwolumabu podawanego drogą dożylną.
- Koszty roczny terapii komparatora oraz koszt terapii komparatora do wartości oczekiwanej czasu do progresji oszacowano zgodnie z założeniami dla ocenianej technologii.

#### 7.1.2. Dane wejściowe

- Zgodnie z danymi pozyskanymi ze strony internetowej, cena jednego opakowania produktu leczniczego Opdualag (1 fiolka 20 ml) [redacted] Po przeliczeniu na złote polskie koszt opakowania [redacted].
- Zgodnie z wyliczoną ceną produktu jednostkowego z bazy SWIAD NFZ koszt 1 mg niwolumabu podawanego w infuzji dożylny wynosi [redacted].

<sup>40</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/opdualag> [dostęp: 01.02.2023]

<sup>41</sup> <https://everyone.org/opdualag-nivolumab-relatlimab> [dostęp: 01.02.2023]

- Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywotnym dla niwolumabu z relatlimabem wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,8; 17,3) tj. 0,80 roku (95% CI: 0,56; 1,44).

**Tabela 14. Dane wejściowe**

		Wartość		Źródło
		niwolumab	relatlimab	
1	Dawka na podanie [mg]	480	160	ChPL Opdualag
2	Cykl leczenia [dni]	28		
3	Liczba podań w cyklu	1		
4	Zawartość fiołki [20 ml]	240	80	
5	Liczba fiołek w cyklu [szt.]	2		5=1/4
6	Koszt fiołki [20 ml] [USD]	14 717,97		<a href="https://www.drugs.com/price-guide/opdualag">https://www.drugs.com/price-guide/opdualag</a>
7	Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,3254		<a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html">https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html</a>
8	Koszt fiołki [20 ml] [PLN]	63 661,11		8=6*7

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

### 7.1.3. Wyniki

#### Koszty ocenianej technologii

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów rocznych oraz koszty leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS leku Opdualag, zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł prawie 1,8 mln PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósł ponad 1,4 mln PLN.

**Tabela 15. Oszacowanie kosztów terapii produktem leczniczym Opdualag**

Produkt	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Liczba cykli w czasie trwania PFS	Liczba fiołek w cyklu	Liczba fiołek w roku	Liczba fiołek w czasie trwania PFS	Koszt 1 fiołki [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]	Koszt terapii w czasie trwania PFS [PLN]
A	B	C	$D=(1*365)/B$	E	$F=(E*365)/B$	G	$H=D*G$	$I=F*G$	J	$K=H*J$	$L=I*J$
Opdualag	28	1	14	0,8	11	2	28	22	63 661,11	1 782 511,08	1 400 544,42

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS w horyzoncie dożywotnym w wariancie pesymistycznym i optymistycznym na podstawie odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziału ufności PFS.

**Tabela 16. Oszacowanie kosztów terapii produktem leczniczym Opdualag w czasie oczekiwanym PFS**

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wariant pesymistyczny (dolna granica 95% CI)	998 617,92
<b>Wartość oczekiwana PFS</b>	<b>1 400 544,42</b>
Wariant optymistyczny (górną granica 95% CI)	2 371 717,56

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

#### Koszty komparatora

W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowane koszty roczne oraz koszty leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS dla komparatora tj. niwolumabu.

**Tabela 17. Oszacowanie kosztów terapii niwolumabem**

Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna łącznie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Koszt w czasie trwania PFS [PLN]
A	B	C	D	$E=A*C*D$	F	$G=E*F$	H	$I=G*H$
480	28	1	14	6 720	36,37	244 406,4	0,8	195 525,12

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł ok. 244 tys. PLN. Natomiast oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósłby ok. 196 tys. PLN.

## 7.2. Model farmakoekonomiczny

### 7.2.1. Założenia

#### Analiza kliniczna

##### Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047), przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 40. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologię i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

#### Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Opdualag:

##### 1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

##### 2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

##### 3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R Version 4.1.2/RStudio.

- Do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (ang. *restricted mean survival time*, RMST).
- Zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

### 3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*, IPD). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*<sup>42</sup>. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

### 3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*<sup>43</sup>. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład logN o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC), a dodatkowo rozkład Weibulla.

### 3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywności

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywności ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*<sup>44</sup>. Horyzont dożywności zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

### *Analiza ekonomiczna*

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).

<sup>42</sup> Na Liu and J. Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

<sup>43</sup> Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

<sup>44</sup> Christopher Jackson (2016). *flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08

- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- Wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

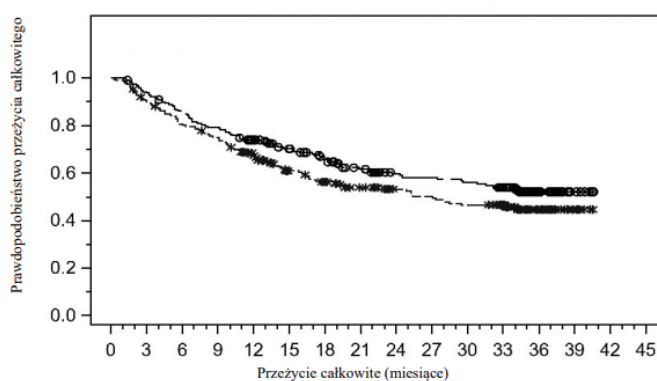
Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

### 7.2.2. Dane wejściowe

#### Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.2.1 dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab/relatlimab	209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Niwolumab	212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

—○— Niwolumab/relatlimab (zdarzenia: 89/209), mediana (95% CI): Nd. (27,43; Nd.)  
 - - \* - - Niwolumab (zdarzenia: 104/212), mediana (95% CI): 27,04 miesiąca (17,12; Nd.)

### Rysunek 1. Przeżycie w zależności od ramienia badania (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% - data odcięcia: 28.10.2021 r.)

Źródło: EPAR produktu leczniczego Opdualag [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.11.2022]

#### Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.1

### 7.2.3. Wyniki

#### Analiza kliniczna

##### Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności,
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności,

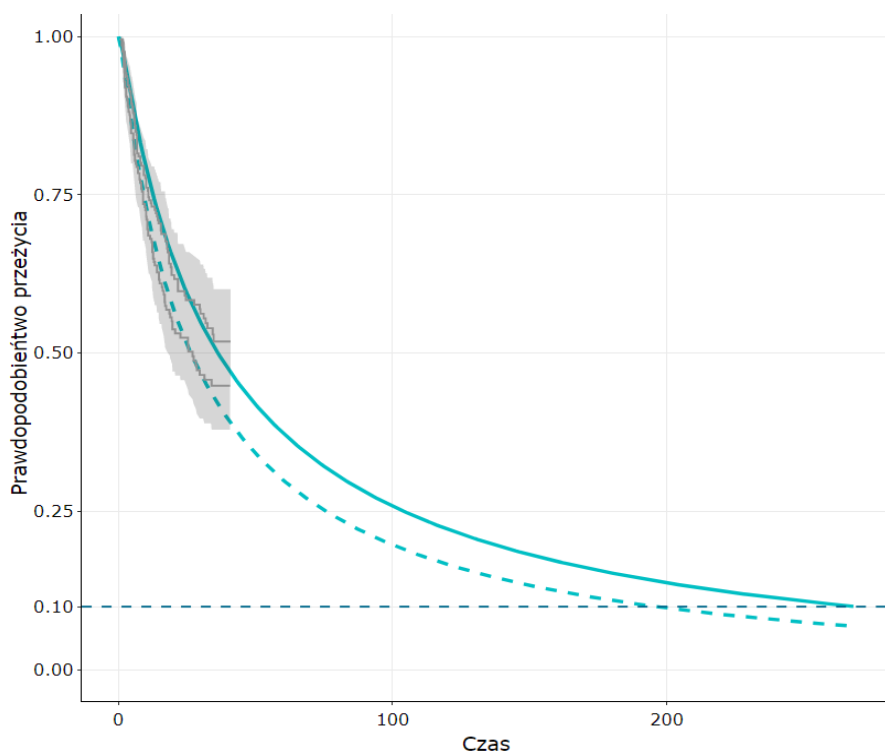
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1),
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i logN funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywnotnego.

**Tabela 18. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywnotnym ( $\tau = 268,1$ ) przy zastosowaniu rozkładu logN**

	Rozkład logN		
	$\tau = 268,1$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	74,72	58,38	88,46
RMST arm1 [msc]	60,48	48,06	74,35
$\Delta$ RMST [msc]	14,24	10,32	14,11
LYG	1,19	0,86	1,18

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

W przypadku zastosowania rozkładu Weibulla wartość LYG dla  $\tau$  137,1 wyniosła 0,82 (95% CI 0,68; 0,98).



**Wykres 9. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu logN**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 19) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.



**Tabela 19. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN**

Horyzont badania			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	2,12	1,88	0,24
<b>Oczekiwany</b>	<b>2,30</b>	<b>2,07</b>	<b>0,23</b>
Maksymalny (95%CI)	2,48	2,26	0,22
Optymistyczny	2,48	1,88	0,60
Pesymistyczny	2,12	2,26	-0,14
Horyzont dożywności			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	4,87	4,01	0,86
<b>Oczekiwany</b>	<b>6,23</b>	<b>5,04</b>	<b>1,19</b>
Maksymalny (95%CI)	7,38	6,20	1,18
Optymistyczny	7,38	4,01	3,37
Pesymistyczny	4,87	6,20	-1,33

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywności przy zastosowaniu rozkładu logN wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 1,19 LYG (95%CI: 0,86 – 1,18);
- w wariancie optymistycznym: 3,37 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -1,33 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,82 LYG (95%CI: 0,68 – 0,98);
- w wariancie optymistycznym: 2,19 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,53 LYG.

#### Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów komparatora.

**Tabela 20. Oszacowanie kosztów terapii**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny leku)	1 426 009	244 406	1 181 602
<b>Średni</b>	1 782 511	244 406	1 538 105
Maksymalny (+20% ceny leku)	2 139 013	244 406	1 894 607

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego oszacowany, w oparciu ekstrapolację rozkładem logN, przedstawiono poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN]**

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny	3 279 820	505 921	2 773 899	Minimalny	8 884 035	1 231 808	7 652 227
<b>Oczekiwany</b>	4 099 775	505 921	<b>3 593 854</b>	<b>Oczekiwany</b>	11 105 044	1 231 808	<b>9 873 236</b>
Maksymalny	4 919 731	505 921	4 413 809	Maksymalny	13 326 053	1 231 808	12 094 245

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela (Tabela 22) przedstawia oszacowanie (w oparciu ekstrapolację rozkładem logN) inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN<sup>45</sup>.

**Tabela 22. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]**

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	12 060 431	68,55	Dla optymistycznego LYG	5 989 757	34,05	-	-
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>	<b>15 625 453</b>	<b>88,82</b>	<b>Dla oczekiwanego LYG</b>	<b>15 625 453</b>	<b>88,82</b>	<b>0,0113</b>	<b>13,33%</b>
Dla maksymalnego kosztu	19 190 475	109,08	Dla pesymistycznego LYG	-25 670 387	-145,92	-	-
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	6 430 443	36,55	Dla optymistycznego LYG	2 929 744	16,65	-	-
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>	<b>8 296 837</b>	<b>47,16</b>	<b>Dla oczekiwanego LYG</b>	<b>8 296 837</b>	<b>47,16</b>	<b>0,0212</b>	<b>12,98%</b>
Dla maksymalnego kosztu	10 163 231	57,77	Dla pesymistycznego LYG	-7 423 486	-42,20	-	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł ok. 15,6 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i ok. 8,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o ok. 89 i 47 razy.

<sup>45</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf>) [dostęp: 02.02.2023], zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł, wobec czego wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3\*58 642 zł) do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty interwencji uwzględniające +/- 20% ceny podstawowej rocznego kosztu ocenianej interwencji. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 12,1 – 19,2 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej (175 926 PLN/QALYG) o 69 – 109 razy. W horyzoncie dożywoznym współczynnik ten mieścił się w zakresie ok. 6,4 – 10,2 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o 37 – 58 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 6,0 – 15,6 mln PLN/LYG w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego (próg przekroczony ok. 34 i 89 razy). W horyzoncie dożywoznym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach ok. 3,0 – 8,3 mln PLN/LYG dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. Ze względu na to, że w obu horyzontach pesymistyczny LYG wyszedł ujemny bądź zerowy, odstąpiono od uwzględniania ICER dla tego wariantu.

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych.

Niemożliwe jest porównanie otrzymanych wyników z wynikami analiz farmakoekonomicznych przeprowadzonych przez inne agencje ze względu na ich brak lub nieodnalezienie.

### 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Opdualag w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 03.11.2022 r. i 04.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2.

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) odnaleziono 1 publikację spełniającą zdefiniowane warunki wyszukiwania, jednak wykluczono ją na etapie weryfikacji w oparciu o tytuł i abstrakt.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Opdualag, nivolumab, relatlimab w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

#### Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Opdualag.

### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu z relatlimabem we wskazaniu do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Opdualag oraz nivolumab, relatlimab. Aktualizacji wyszukiwania dokonano dnia 04.01.2023 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Opdualag**

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania,</b> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10581">https://www.nice.org.uk/guidance/nddevelopment/gid-ta10581</a> [dostęp: 04.01.2023]	Nieleczony zaawansowany lub przerzutowy czerniak. <i>Untreated advanced or metastatic melanoma.</i>	W trakcie.	Przewidywana data publikacji: 13.12.2023 r. <i>Expected publication date: 13 December 2023</i>
<b>Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy,</b> <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizon-scan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizon-scan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen</a> [dostęp: 04.01.2023]	Czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami. <i>Inoperabel of gemetastaseerd melanoom.</i>	W trakcie.	Lek Opdualag znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i> ). W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek kwalifikuje się do blokady, jeśli: - Koszty leku stosowanego w leczeniu jednego lub więcej nowych wskazań w Niderlandach przekraczają 40 mln EUR rocznie. W tym przypadku wszystkie nowe wskazania są umieszczane w blokadzie. - Koszty leku dla nowego wskazania na jednego pacjenta wynoszą co najmniej 50 000 EUR rocznie i wynoszą łącznie co najmniej 10 mln EUR. W tym przypadku tylko nowe wskazanie jest umieszczane w blokadzie. W ramach blokady mowa tylko o kosztach leku. Pozostałe koszty leczenia, takie jak pobyt w szpitalu, zostaną zwrócone przez ubezpieczyciela zdrowotnego. <i>Alleen geneesmiddelen of behandelingen met een hoge prijs of groot financieel risico worden in de sluis geplaatst. Een middel komt in aanmerking voor de pakketsluis als:</i> - <i>De kosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van 1 of meerdere nieuwe indicaties in heel Nederland meer dan € 40 miljoen per jaar zijn. In dit geval worden alle nieuwe indicaties in de sluis geplaatst.</i> - <i>De kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 of meer zijn en in totaal € 10 miljoen of meer per jaar bedragen. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.</i> <i>Alleen de verstrekking van het geneesmiddel gaat in de sluis. De overige onderdelen van de behandeling, zoals opname in het ziekenhuis, zal de zorgverzekeraar vergoeden.</i>

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2022, Szwecja, <a href="https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=relatlimab">https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=relatlimab</a> [dostęp: 04.01.2023]	W leczeniu czerniaka złośliwego. <i>Vid behandling av malignt melanom.</i>	W trakcie.	Nie podano przewidywanej daty publikacji.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

Wszystkie odnalezione postępowania refundacyjne są w trakcie procedowania.

## 7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,8 mln PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósłby ponad 1,4 mln PLN.

Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu logN wyniósł 1,19 LYG (95%CI: 0,86 – 1,18), natomiast ICER ok. 8,3 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej o ponad 47 razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji.

ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnym mieścił się w zakresie ok. 6,4 mln – 10,2 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o ok. 37 – 58 razy. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu w horyzoncie dożywotnym mieścił się w zakresie ok. 3,0 mln – 8,3 mln PLN/LYG (próg przekroczony ok. 17 – 47 razy).

W wyniku wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Opdualag.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii odnaleziono 3 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Niderlandy, Szwecja).

Niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Wskazanie obejmuje zarówno osoby dorosłe, jak i młodzież w wieku od 12 do 18 lat (o masie ciała co najmniej 40 kg), jednak do badań klinicznych nie włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat.
- Brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone między innymi w Polsce.
- 96,6% osób w badaniu była rasy białej.
- Odsetek zrekrutowanych do badania kobiet i mężczyzn wynosił odpowiednio 41,7% i 58,3%.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowanie docelowej populacji (wyliczenia należy traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej).

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- W modelu założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.
- Ze względu na wyniki badania jakości życia z badania CA224047 (RELATIVITY-047), które wskazują na brak istotnych klinicznie i statystycznie różnic między interwencją i komparatorem, założono, że  $LYG=QALYG$ , tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów.
- Modelowanie ograniczono do okresu 40 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- 95% przedziały ufności dla wyników OS z badania CA224047 (RELATIVITY-047) nachodzą na siebie.
- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
- Nie uwzględniono działań niepożądanych.
- Nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia).
- Brak możliwości porównania wyników analizy AOTMiT do tych uzyskanych w innych agencjach ze względu na ich brak lub ich nieodnalezienie.
- Nie uwzględniono zmian jakości życia w trakcie terapii, jednak wyniki badania CA224047 (RELATIVITY-047) wskazują na brak klinicznie i statystycznie istotnych różnic w jakości życia podczas stosowania interwencji i komparatora.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej, umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego. Wyniki modelu Agencji wskazują na brak efektywności kosztowej analizowanej technologii lekowej.

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

Osoby dorosłe oraz młodzież w wieku 12 lat i starsza z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem skóry z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR).

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Dla populacji z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%:

- Mediana PFS – 6,67 miesiąca.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 36,4% leczonych.

## 10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Tawbi 2022	Tawbi HA, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109970?articleTools=true</a>
Wessely 2020	Wessely A, et. al., The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. Int J Mol Sci. 2020 Jan 29;21(3):879. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037664/pdf/ijms-21-00879.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037664/pdf/ijms-21-00879.pdf</a>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2020	Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline <a href="https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198">https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198</a>
ESMO 2019	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf</a>
NCCN 2022	Melanoma: Cutaneous Version 3.2022 — April 11, 2022 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf</a>
NICE 2022	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581</a>
NICE 2022	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10484">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10484</a>
PTOK 2021	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf</a>
TLV 2022	<a href="https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=relatlimab">https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html?query=relatlimab</a>
Zorginstituut Nederland 2022	<a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen</a>
Pozostałe publikacje	
Akademia czerniaka	Raport: Leczenie czerniaka w Polsce Krok od standardów terapeutycznych <a href="https://www.akademiaczerniaka.pl/pl/ki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf">https://www.akademiaczerniaka.pl/pl/ki/artykuly/2020-01-31-raport-leczenie-czerniaka-w-polsce/raport-leczenie-czerniaka-w-polsce-2020-01-30.pdf</a>
AOTMiT SRP 65/2020 do z1. 143/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/143/SRP/U_37_290_14092020_s_65_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/143/SRP/U_37_290_14092020_s_65_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf</a>
AOTMiT RP 65/2020 do z1. 143/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf</a>
AOTMiT SRP 65/2020 do z1. 142/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/SRP/U_37_290_14092020_s_65_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/SRP/U_37_290_14092020_s_65_Yervoy_ipilimumab_w_ref_zacz.pdf</a>
AOTMiT RP 65/2020 do z1. 142/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/142/REK/65_2020_Yervoy.pdf</a>
AOTMiT SRP 64/2020 do z1. 141/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/SRP/U_37_289_14092020_s_64_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/SRP/U_37_289_14092020_s_64_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf</a>
AOTMiT RP 64/2020 do z1. 141/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/REK/64_2020_Opdivo.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/141/REK/64_2020_Opdivo.pdf</a>
AOTMiT SRP 64/2020 do z1. 140/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/SRP/U_37_289_14092020_s_64_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/SRP/U_37_289_14092020_s_64_Opdivo_niwolumab_w_ref_zacz.pdf</a>
AOTMiT RP 64/2020 do z1. 140/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/REK/64_2020_Opdivo.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/140/REK/64_2020_Opdivo.pdf</a>
AOTMiT ORP 85/2020 do z1. 64/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/ORP/U_17_116_200420_o_85_Yervoy_ipilimumab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/ORP/U_17_116_200420_o_85_Yervoy_ipilimumab_RDTL.pdf</a>
AOTMiT OP 37/2020 do z1. 64/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/REK/Rdtl_37_2020_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/064/REK/Rdtl_37_2020_Yervoy.pdf</a>
AOTMiT ORP 47/2020 do z1. 36/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/ORP/U_9_69_200302_o_47_Opdivo_niwolumab_Yervoy_ipilimumab_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/ORP/U_9_69_200302_o_47_Opdivo_niwolumab_Yervoy_ipilimumab_RDTL_zacz.pdf</a>
AOTMiT OP 22/2020 do z1. 36/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/REK/rdtl_22_2019_opdivo_yervoy_mkp_zaczernion_a.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/REK/rdtl_22_2019_opdivo_yervoy_mkp_zaczernion_a.pdf</a>
AOTMiT ORP 48/2020 do z1. 35/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/ORP/U_9_70_200302_o_48_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/ORP/U_9_70_200302_o_48_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf</a>
AOTMiT OP 23/220 do z1. 35/2020	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/REK/Rdtl_23_2019_Yervoy_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/REK/Rdtl_23_2019_Yervoy_Opdivo_MKP.pdf</a>
AOTMiT SRP 66/2019 do z1. 121/2019	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/SRP/U_31_296_190805_s_66_KEYTRUDA_pembralizumabum_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/SRP/U_31_296_190805_s_66_KEYTRUDA_pembralizumabum_w_ref_zacz.pdf</a>
AOTMiT RP 66/2019 do z1. 121/2019	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2019_keytruda_mkp.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/REK/rp_66_2019_keytruda_mkp.pdf</a>
AOTMiT ORP 155/2019 do z1. 114/2019	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf</a>
AOTMiT SRP 45/2019 do z1. 67/2019	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/SRP/U_21_191_190603_s_45_MEKTOVI_binimetinib_BRAFTOVI_encorafenib_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/SRP/U_21_191_190603_s_45_MEKTOVI_binimetinib_BRAFTOVI_encorafenib_w_ref_zacz.pdf</a>



<b>AOTMiT RP 43/2019 do zl. 67/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/REK/RP_43_2019_Mektovi_braftovi_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/REK/RP_43_2019_Mektovi_braftovi_MKP.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 42/2019 do zl. 52/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/SRP/U_19_175_190520_s_42_TAFINLAR_darafen_ibum_MEKINIST_trametinium_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/SRP/U_19_175_190520_s_42_TAFINLAR_darafen_ibum_MEKINIST_trametinium_w_ref_zacz.pdf</a>
<b>AOTMiT RP 40/2019 do zl. 52/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/REK/RP_40_2019_Tafinlar_Mekiniest_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/052/REK/RP_40_2019_Tafinlar_Mekiniest_MKP.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 43/2019 do zl. 51</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/SRP/U_20_185_190527_s_43_Opdivo_nivolumabu_m_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/SRP/U_20_185_190527_s_43_Opdivo_nivolumabu_m_w_ref_zacz.pdf</a>
<b>AOTMiT RP 41/2019 do zl. 51/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/REK/RP_41_2019_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/051/REK/RP_41_2019_Opdivo_MKP.pdf</a>
<b>AOTMiT ORP 62/2019 do zl. 32/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/ORP/U_10_79_190311_o_62_Keytruda_pembroliz_umab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/ORP/U_10_79_190311_o_62_Keytruda_pembroliz_umab_RDTL.pdf</a>
<b>AOTMiT OP 20/2019 do zl. 32/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/REK/Rdtl_20_2019_Keytruda.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/032/REK/Rdtl_20_2019_Keytruda.pdf</a>
<b>AOTMiT ORP 58/2019 do zl. 31/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/ORP/U_9_74_190305_o_58_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/ORP/U_9_74_190305_o_58_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf</a>
<b>AOTMiT OP 17/2019 do zl. 31/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/REK/Rdtl_17_2019_Opdivo_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/031/REK/Rdtl_17_2019_Opdivo_MKP.pdf</a>
<b>AOTMiT ORP 56/2019 do zl. 29/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafen_b_Mekiniest_trametynib_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafen_b_Mekiniest_trametynib_RDTL.pdf</a>
<b>AOTMiT OP 14/2019 do zl. 29/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/REK/Rdtl_14_2019_Tafinlar_czarna_AP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/029/REK/Rdtl_14_2019_Tafinlar_czarna_AP.pdf</a>
<b>AOTMiT ORP 56/2019 do zl. 28/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafen_b_Mekiniest_trametynib_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/ORP/U_9_72_190305_o_56_Tafinlar_dabrafen_b_Mekiniest_trametynib_RDTL.pdf</a>
<b>AOTMiT OP 15/2019 do zl. 28/2019</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/REK/Rdtl_15_2019_Mekiniest_czarna_AP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/028/REK/Rdtl_15_2019_Mekiniest_czarna_AP.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 21/2018 do zl. 186/2017</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/SRP/U_9_60_180315_stanowisko_21_Opdivo(niwolumab) i Yervoy(ipilimumab) w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/SRP/U_9_60_180315_stanowisko_21_Opdivo(niwolumab) i Yervoy(ipilimumab) w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT RP 20/2018 do zl. 186/2017</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf</a>
<b>AOTMiT ORP 377/2017 do zl. 147/2017</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/ORP/U_45_511_opinia_377_Keytruda_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/ORP/U_45_511_opinia_377_Keytruda_RDTL.pdf</a>
<b>AOTMiT OP 5/2017 do zl. 147/2017</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/REK/Rdtl_05_2017_Keytruda_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/147/REK/Rdtl_05_2017_Keytruda_MKP.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 116/2016 do zl. 181/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/SRP/U_423_20161024_stanowisko_116_Cotellic_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/SRP/U_423_20161024_stanowisko_116_Cotellic_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT RP 68/2016 do zl. 181/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/REK/RP_68_2016_Cotellic.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/181/REK/RP_68_2016_Cotellic.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 68/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_257_20160718_stanowisko_68_Tafinlar_50mg_28kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_257_20160718_stanowisko_68_Tafinlar_50mg_28kaps_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 69/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_258_20160718_stanowisko_69_Tafinlar_50mg_120kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_258_20160718_stanowisko_69_Tafinlar_50mg_120kaps_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 70/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_259_20160718_stanowisko_70_Tafinlar_75mg_28kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_259_20160718_stanowisko_70_Tafinlar_75mg_28kaps_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 71/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_260_20160718_stanowisko_71_Tafinlar_75mg_120kaps_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_260_20160718_stanowisko_71_Tafinlar_75mg_120kaps_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 72/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_261_20160718_stanowisko_72_Mekiniest_0.5mg_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_261_20160718_stanowisko_72_Mekiniest_0.5mg_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT SRP 73/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_262_20160718_stanowisko_73_Mekiniest_2mg_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/SRP/U_262_20160718_stanowisko_73_Mekiniest_2mg_w_ref.pdf</a>
<b>AOTMiT RP 44/2016 do zl. 115/2016</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekiniest_TL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/REK/RP_44_2016_Tafinlar+Mekiniest_TL.pdf</a>
<b>BioMedTracker</b>	<a href="https://www.biomedtracker.com">https://www.biomedtracker.com</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418972?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418972?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=4</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743766?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743766?term=Relatlimab&amp;draw=2&amp;rank=7</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=11">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=11</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05428007?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=12">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05428007?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=12</a>
<b>clinicaltrials.gov</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724968?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724968?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=15</a>

clinicaltrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=16">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922?term=Relatlimab&amp;draw=3&amp;rank=16</a>
clinicaltrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=37">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=37</a>
clinicaltrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519322?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=40">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519322?term=Relatlimab&amp;draw=5&amp;rank=40</a>
clinicaltrials.gov	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060?term=Relatlimab&amp;draw=6&amp;rank=48">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060?term=Relatlimab&amp;draw=6&amp;rank=48</a>
drugs.com	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/opdualag">https://www.drugs.com/price-guide/opdualag</a>
EMA ChPL Opdualag	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdualag <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf</a>
EMA EPAR Opdualag	European Public Assessment Report Opdualag <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
EMA Opdualag	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag</a>
ESMO-MCBS Scorecards	<a href="https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-330-1">https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-330-1</a>
EudraVigilance	<a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a>
everyone.org	<a href="https://everyone.org/opdualag-nivolumab-relatlimab">https://everyone.org/opdualag-nivolumab-relatlimab</a>
FDA	<a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a>
flexsurv	Christopher Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. Journal of Statistical Software, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08
IHME GHDx	<a href="https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights">https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights</a>
IHME GHDx GBD Results	<a href="https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/">https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/</a>
IPDfromKM	Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <a href="https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM">https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM</a>
KRN	<a href="http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/">http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/</a>
KRN	<a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a>
NBP	<a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html">https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html</a>
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.; <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a>
Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r.	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) ( <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf</a> )
Oncogene	<a href="https://oncogene.pl/badania/pd-1/">https://oncogene.pl/badania/pd-1/</a>
survHE	Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <a href="https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14">https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14</a> )
Szczeklik 2018	Szczeklik A. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018
UCK	<a href="https://uck.pl/content/download/ZPK.pdf">https://uck.pl/content/download/ZPK.pdf</a>
URPL	<a href="http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa">http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa</a>
VigiAccess	<a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a>
WCO	<a href="https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/">https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/</a>

# 11. ZAŁĄCZNIKI

## 11.1. EPAR Opdualag – wybrane fragmenty

### Disease or condition

The applied indication for Opdualag was for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents (12 years and older and weighing at least 40 kg).

### Epidemiology

Melanoma, a form of skin cancer, is the 6th most common cause of cancer in Europe with an estimated 144,209 new cases, and more than 25,000 deaths, annually. The European annual incidence of malignant melanoma varies from 3–5/100.000 in Mediterranean countries to 12–35/100.000 in Nordic countries, whereas it can reach over 50/100.000 in Australia or New Zealand. The incidence of melanoma has been rising steadily over the last 40 years, with a trend towards stabilisation of mortality, except in elderly males<sup>46</sup>. Melanoma incidence peaks at 65 years, though any age can be affected<sup>47</sup>. While rare in the adolescent population, the incidence of melanoma rises sharply to over 10 per million in the second decade, and 15–19-year-olds account for between 70% and 80% of all melanoma cases diagnosed in individuals < 20 years of age<sup>48, 49</sup>.

### Biologic features, aetiology and pathogenesis

Most melanomas arise as superficial, indolent tumours that are confined to the epidermis, where they remain for several years. At some point, probably in response to the stepwise accumulation of genetic abnormalities, the melanoma is transformed into an expansile nodule that extends beyond the biologic boundary of the basement membrane and invades the dermis. Frequently observed mutations in order of decreasing frequency are BRAF, RAS and NF1<sup>50</sup>. Melanoma is a heterogeneous and complex disease with various clinical factors and molecular defects playing a key role in outcomes. Cutaneous melanoma is by far the most common melanoma subtype, accounting for in excess of 90% of cases of melanoma<sup>51</sup>. Approximately 50% of cutaneous melanomas bear an oncogenic driver mutation in the BRAF gene which is associated with a worse prognosis. Mutation testing for actionable mutations is mandatory in patients with resectable or unresectable stage III or stage IV. In addition to the mutational status, programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, reported as the percentage of positive tumour cells, can be useful to assess and record for all resectable or unresectable stage III and IV.

### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Metastatic melanoma can spread to bone, lung, central nervous system (CNS), liver and skin. It can lead to pain, neurologic sequelae including chord compression and nerve impingement, haemorrhage, and laboratory abnormalities. Generalised effects of metastatic disease also include cachexia, thrombotic and embolic events, and infections. Clinical factors associated with poor survival include elevated LDH, visceral metastases (notably liver and brain), multiple metastatic sites, and poor performance status<sup>52</sup>. These are negative prognostic and predictive markers for both targeted and immunotherapies.

The eighth version of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging and classification system, which includes sentinel node staging, is the preferred classification system<sup>53</sup>. The target population is confined to unresectable stage III (regional metastatic) and stage IV (distinct metastatic) melanoma. The prognosis of metastatic melanoma was extremely poor (5-year survival rate of 25% between 2009-2015) until the advent of targeted and immuno-therapies which have dramatically changed the treatment paradigm.

Both strategies have shown markedly improved survival compared with the use of chemotherapy regimens. The initial approval of ipilimumab (Yervoy) in 2011, increased the median OS for patients from 6 - 9 months to 19.9 months. Since then, 2 checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) targeting the PD-1 pathway further extended the median OS to > 30 months and incurring a lower frequency and severity of side effects. Further

<sup>46</sup> Hollestein LM, van den Akker SAW, Nijsten T et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 524–530.

<sup>47</sup> National Cancer Registration and Analysis Service, Public Health England, <https://www.cancerresearchuk.org> (15 October 2019, date last accessed).

<sup>48</sup> Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009;27:529–36.

<sup>49</sup> Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e26974.

<sup>50</sup> Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015; 373:1926

<sup>51</sup> Ali Z., Yousaf N, and Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis, *EJC Suppl*. 2013 Sep; 11(2): 81– 91.

<sup>52</sup> Manola J. et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3782-93.

<sup>53</sup> Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging:evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6):472–492.

benefit was realised with the addition of ipilimumab to nivolumab, with the combination demonstrating an unprecedented 5-year OS rate of 52% and more recently, a 6.5 year OS rate of 49% for patients with advanced melanoma, though toxicity was higher with the combination<sup>54, 55</sup>.

In addition to immunotherapy, treatment options for patients with BRAF mutated melanoma include targeted BRAF/MEK combination therapies. While these agents are effective in a high proportion of patients with BRAF mutated disease, most patients acquire resistance over time. Despite progress in its current treatment and management, there is still a considerable proportion of patients who fail to respond to these therapies or respond but then later relapse. There are no standard approaches to treating patients once progresses after receiving anti-PD-1 therapy. An analysis of real-world Flatiron Health data (2014 - 2019) revealed that over 40% of BRAF mutant and 60% of BRAF wild-type patients did not initiate a new treatment after disease progression on anti-PD1, highlighting an unmet need to identify effective and tolerable therapies in this setting<sup>56</sup>.

## Management

EU approved immune-oncology (IO) and targeted therapies for first-line advanced melanoma and efficacy outcomes are shown in the Table below (ESMO guideline).

The current first-line standard of care treatments for unresectable stage III/IV are PD-1 blockade (nivolumab, pembrolizumab), PD-1 blockade (nivolumab) combined with cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) blockade (ipilimumab) and, in addition for BRAFV600-mutated melanoma, B-Raf proto-oncogene (BRAF) inhibition (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combined with mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibition (cobimetinib, trametinib, binimetinib). First-line decision between targeted therapies or immuno-therapies is currently being studied in prospective trials (SECOMBIT, NCT02631447) to define the best sequencing combination treatment in terms of OS, the primary efficacy variable. No direct randomised comparison exists between the two approaches, but meta-analyses suggest that, despite better out-come within the first 12 months for targeted therapies, immuno-therapy patients may have a better survival after 1 year. Patients for whom immunotherapy can be delivered safely for the first few months, i.e. patients with tumours not progressing very quickly and not immediately threatening an important organ or function, should be considered for immunotherapy first, preserving targeted therapies for the subsequent lines.

**Tabela 24. EU-approved IO and targeted therapies for first-line systemic treatment of advanced, unresectable melanoma in routine clinical use (ESMO guidelines)**

		Nivolumab (CM66)	Nivolumab + Ipilimumab (CM67)	Nivolumab (CM67)	Pembrolizumab (KN006)	Dabrafenib + Trametinib (COMBI-d)	Dabrafenib + Trametinib (COMBI-v)	Vemurafenib + Cobimetinib (coBRIM)	Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS)
Study design	Primary Endpoint	OS	PFS, OS	PFS, OS	PFS, OS	PFS	OS <sup>b</sup>	PFS	PFS
	BRAF status	WILD TYPE	AC	AC	AC	MUTANT	MUTANT	MUTANT	MUTANT
	Study Arm:	Nivo (n=210) vs Dacarbazine (n=208)	Nivo+Ipi (n=314) vs Ipi (n=315)	Nivo (n=316) vs Ipi (n=315)	P (n=279 Q2W, n=277 Q3W) vs I (n=278)	D+T (n=211) vs Dabrafenib (n=212)	D+T (n=352) vs Vemurafenib (n=352)	V+C (n=247) vs Vemurafenib (n=248)	E+B (n=192) vs Vemurafenib (n=191)
Efficacy	mPFS (mos) (HR)	mFU 6.8m: Investigator 5.1 vs 2.2 (HR 0.43)	mFU 12.2m: Investigator 11.5 vs 2.9 (HR 0.42)	mFU 12.2m: Investigator 6.9 vs 2.9 (HR 0.57)	mFU 7.9m: BICR 5.5m/4.1m vs 2.8m (HR 0.58)	mFU 9m: Investigator 9.3 vs 8.8 (HR 0.75)	mFU 11m: Investigator 11.4 vs 7.3 (HR 0.56)	mFU 7.3m: Investigator 9.9 vs 6.2 (HR 0.51)	mFU 16.6m: BICR 14.9 vs 7.3 (HR 0.54)
	mOS (mos) (HR)	Min FU 60m: 37.3 vs 11.2 (HR 0.5)	Min FU 60m: NR vs 19.9 (HR 0.52)	Min FU 60m: 36.9 vs 19.9 (HR 0.63)	mFU 66.7m: 32.7 vs 15.9 (HR 0.74)	mFU 22m (pooled): 25.9m <sup>a</sup>	mFU 22m (pooled): 25.9m	mFU 21.2m: 22.5 vs 17.4	mFU 60.6m: 33.6 vs 16.9 (HR 0.62)
Safety	D/C due to any grade AE/Rs	mFU 6.8m: 6.8% vs 11.7% (AEs)	mFU 12.2m: 36.4% vs 14.8% (ARs)	mFU 12.2m: 7.7% vs 14.8% (ARs)	mFU 7.9m: 4%/6.9% vs 9.4% (ARs)	mFU 20m: 11% vs 7% (AEs)	mFU 11m: 13% vs 12% (AEs)	mFU 14.2m: 11% vs 7% (ARs)	mFU 16.6m: 6% vs 14% (ARs)

Abbreviations: mFU = median follow-up; minFU = minimum follow-up.

<sup>a</sup> This was the pooled combination experimental arm.

<sup>b</sup> The combi-V OS primary data was: mFU 11m, NR vs 17.2 (HR 0.69)

<sup>54</sup> Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Supplementary Appendix to: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;1-13.

<sup>55</sup> Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39:9506.

<sup>56</sup> Hernandez-Aya LF, Burke M, Collins JM, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes of advanced melanoma patients following disease progression on anti-PD-1-based therapy. *J Clin Oncol* 2020;38, no. 15\_suppl.e22036

## 11.2. Strategie wyszukiwania

**Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Opdualag w bazie Cochrane Library [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	opdualag	0
#2	relatlimab AND nivolumab	51
#3	#1 OR #2	51
#4	melanoma OR malignant melanoma OR cutaneous melanoma	6 290
#5	#3 AND #4	23

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Opdualag w bazie Medline via PubMed [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 683 614
#2	opdualag	4
#3	relatlimab AND nivolumab	20
#4	#2 OR #3	22
#5	melanoma OR malignant melanoma OR cutaneous melanoma	155 827
#6	#1 AND #4 AND #5	12

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Opdualag w bazie Embase via Ovid [data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.]**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	random.af.	422 238
#2	randomized controlled trial.af.	1 002 271
#3	controlled clinical trial.af.	496 047
#4	placebo.af.	510 048
#5	clinical trials.af.	487 622
#6	Opdualag.af.	7
#7	(relatlimab and nivolumab).af.	307
#8	#6 OR #7	309
#9	(melanoma OR malignant melanoma OR cutaneous melanoma).af.	241 074
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #8 AND #9	0

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

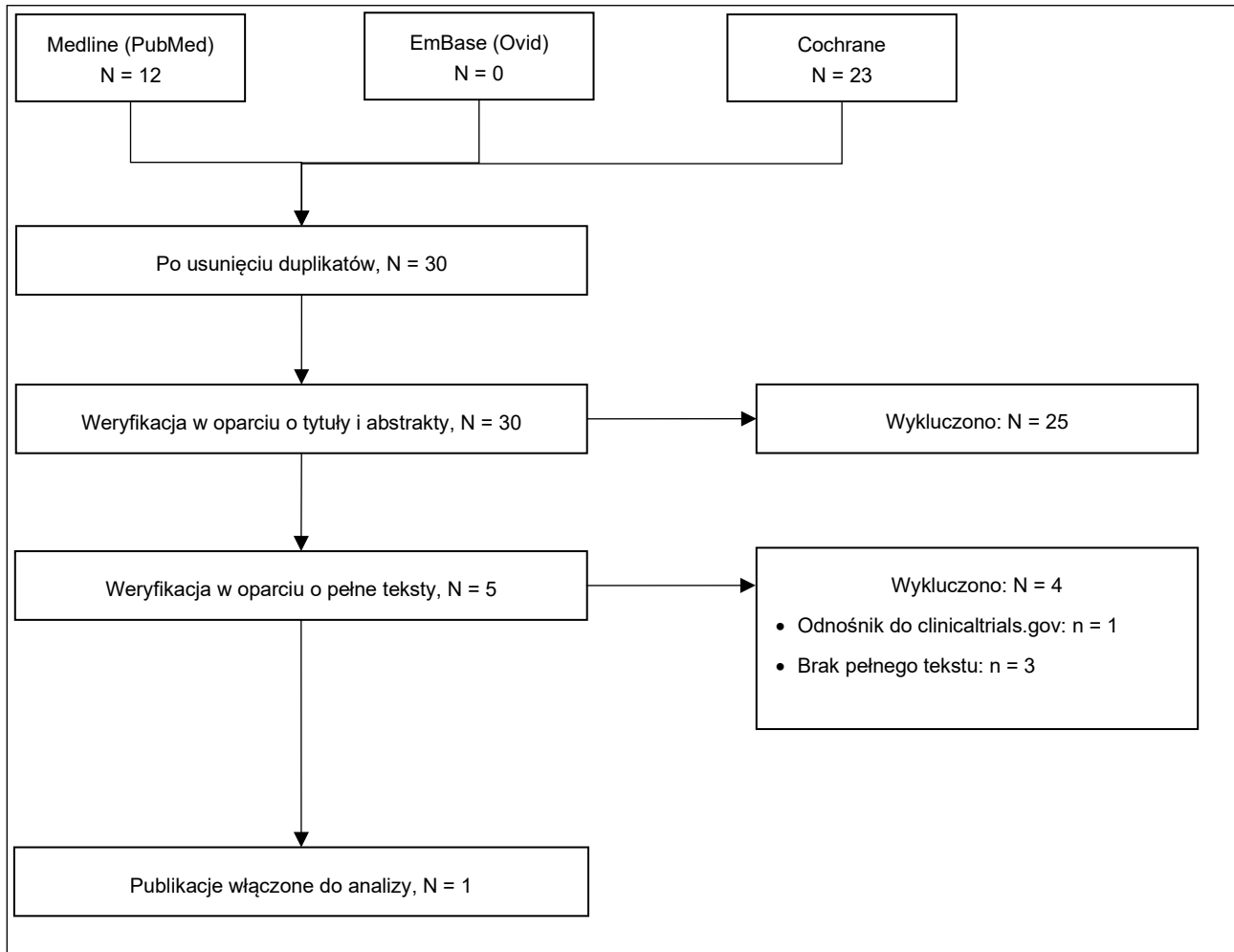
**Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla leku Opdualag [data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2023 r.]**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(opdualag) AND (english[Filter])	4
#2	((relatlimab) AND (nivolumab)) AND (english[Filter])	19
#3	#1 OR #2	21
#4	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 530 056

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#3 AND #4	0

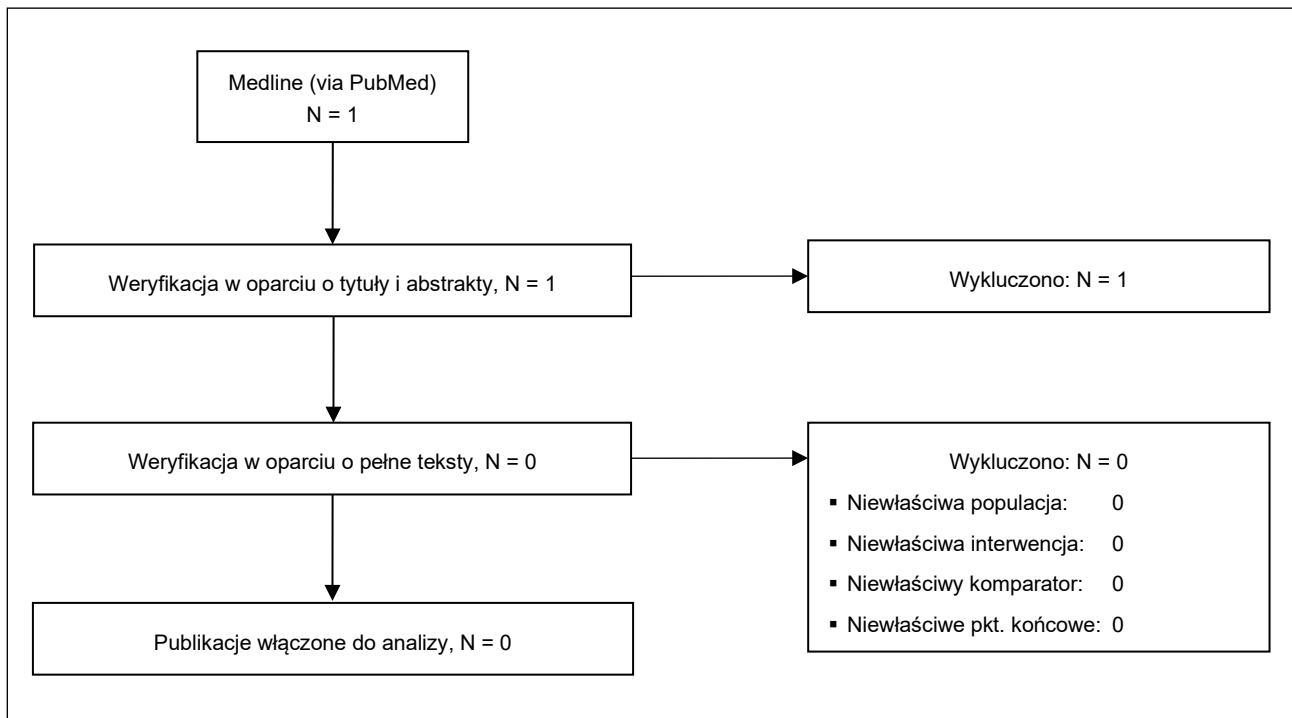
Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Diagramy selekcji publikacji



**Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Opdualag**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



**Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Opdualag**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.