



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie czerniaka skóry lub błon
śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015

Data ukończenia: 30 grudnia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-MyersSquibb Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-MyersSquibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-MyersSquibb Polska Sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn.zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRAF	gen ludzki kodujący białko B-Raf
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVD	schemat chemioterapii: cisplatyna+dakarbazylna+winblastyna
CZN	cena zbytu netto
DBF	dabrafenib
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DTIC	dakarbazylna
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPI	ipilimumab
IS	Istotny statystycznie
I.V	dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KM	Kaplan-Meier (krzywa)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	niwolumab
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji/ stan modelu „brak progresji choroby” (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPS	przeżycie po progresji choroby/ stan modelu „progresja choroby” (post-progression survival)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEM	wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	62
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	62
12.	Kluczowe informacje i wnioski	63
13.	Źródła.....	66
14.	Załączniki.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.11.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2457.2.2015.DD

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, a'4 ml –
- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, a'10 ml –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-MyersSquibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Bristol-MyersSquibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26,
00-609 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.11.2015 r., znak PLR.4600.2457.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 05.11.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a⁴ ml, kod EAN: 5909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a¹⁰ ml, kod EAN: 5909991220518;

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD10 C43)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.12.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-52/AKP/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.2457.3.2015.DD z dnia 9.12.2015 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2457.4.2015.DD z dnia 16.12.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego –Uzupełnienie, ██████████, Kraków sierpień/grudzień 2015
- Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –Uzupełnienie, ██████████, Kraków sierpień/grudzień 2015
- Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza ekonomiczna –Uzupełnienie. ██████████, Kraków wrzesień/grudzień 2015
- Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia –Uzupełnienie, ██████████, Kraków wrzesień/grudzień 2015
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) Uzupełnienie, ██████████, Kraków sierpień/grudzień 2015.
- Streszczenie analiz farmakoekonomicznych Opdivo® (niwolumab) Proponowane wskazanie refundacyjne: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518
Kod ATC	L01XC17
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest 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.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo (data aktualizacji: 02.12.2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015 r., EMA (rejestracja centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p>
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: ChPL Opdivo (data aktualizacji: 02.12.2015 r.), EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, a'4 ml – [REDACTED] Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, a'10 ml – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1; 5) rozpoczynanie leczenia niwolumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia; 6) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1; 7) wiek \geq 18 lat; 8) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;

	11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych. Progresja obrazowa lub progresja objawowa wymagająca intensyfikacji leczenia przeciw-obrzędkowego; 2) jednoczesowe stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego (np. chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia) lub radioterapia jednoczesowa lub stosowana w okresie krótszym niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w programie; 3) stosowanie ogólne kortykosteroidów > 10mg/d prednizonu lub równoważnik z wyjątkiem leczenia działań niepożądanych leku stosowanego w programie; 4) rozległa operacja chirurgiczna w okresie ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w programie; 5) niekontrolowana niewydolność nadnerczy; 6) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia w programie oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu; kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego; 7) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami. Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego, cukrzycy typu I, umiarkowanej niedoczynności tarczycy wymagającej jedynie leczenia substytucyjnego, łuszczycy nie wymagającej leczenia ogólnego; 8) chorzy w trakcie leczenia przeciwwirusowego z powodu zakażenia HIV, HBV lub HCV; 9) chorzy z innym współistniejącym lub obecnym w okresie ostatnich 3 lat nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, tak powierzchniowy pęcherza lub rak in situ szyjki macicy lub in situ piersi); 10) chorzy na czerniaka gałki ocznej; 11) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach: <ul style="list-style-type: none"> • liczba białych krwinek < 2000/μL, • liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1000/μL, • liczba płytek < 75 000/μL, • stężenie hemoglobiny < 9 g/dL (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopodobnych); • stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 x GGN (górną granicą normy); • aktywność aminotransferaz AST/ALT > 3 x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i > 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby; • stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być wyższe niż 3,0 mg/dl);
Schemat dawkowania leku w programie	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Niwolumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) innym przeciwciałem monoklonalnym; 2) inhibitorem kinazy BRAF; 3) inhibitorem kinazy MEK;
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG kłp, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena obecności mutacji BRAF V600 6) ocena sprawności w skali ECOG; 7) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek; b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4; c) badanie ogólne moczu;
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w skórze i tkance podskórnej) – po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 2) pełne badanie przedmiotowe; 3) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną

	<p>liczba limfocytów) oraz liczbą płytek;</p> <p>b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4;</p> <p>c) badanie ogólne moczu;</p> <p>d) ocena zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane co 6 tygodni podczas leczenia niwolumabem.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem niwolumab ma być stosowany w ramach programu lekowego w ograniczonym wskazaniu względem wskazania rejestracyjnego, tj. wyłącznie w 1 lub 2 linii leczenia. Pozostałe obostrzenia dotyczące stosowania leku we wnioskowanym programie przedstawiono szczegółowo w rozdziale 8 *Uwagi do zapisów programu lekowego*.

Lek stosowany w programie lekowym jako kategoria dostępności refundacyjnej określa automatycznie poziom odpłatności, bowiem w świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako: lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r., poz. 345]. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWB wnioskodawcy lek Opdivo ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Powyższe założenie argumentowane jest następująco: *aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych technologia lekowa o zbliżonym do niwolumabu mechanizmie działania przy wskazaniach klinicznych do stosowania zgodnych z projektowym programem lekowym i podobnej skuteczności, w związku z czym nie jest spełnione kryterium włączenia do już istniejącej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji. W analizie klinicznej wykazano, że niwolumab cechuje wyższa skuteczność w porównaniu z dakarbazyną i wemurafenibem (leki o odmiennych mechanizmach działania), wobec czego nie jest spełnione kryterium włączenia do wspólnej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji.* Biorąc pod uwagę powyższe, utworzenie nowej grupy limitowej, w opinii analityków Agencji, jest zasadne. Przedłożono również dokumenty dotyczące propozycji instrumentu dzielenia ryzyka,

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do zaproponowanego instrumentu.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej [Szczekliki 2014].

Klasyfikacja i różnicowanie

Obecnie obowiązującą klasyfikacją zaawansowania czerniaka skóry jest klasyfikacja według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) z 2010 r. Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli. [Krzakowski 2015].

Tabela 5. Kliniczna diagnostyka różnicowa wczesnego i miejscowo zaawansowanego czerniaka skóry

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/ melanocytarne łagodne, znamię łączące, znamię złożone • Znamiona atypowe • Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) • Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowaciecie słoneczne barwnikowe • Powierzchniowy rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>) • Znamię Spitz • Pozaustkowa postać choroby Pageta • Tatuż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>seborrheic keratosis</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (BCC) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynacznienie żyłne • Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>) • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębaczak • Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiak pod paznokciowy lub podrogowy

Źródło: AWA dla leku Keytruda (*pembrolizumab*)

III i IV stopień zaawansowania klinicznego czerniaka

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszej AWA opisano te, które dotyczą wnioskowanego wskazania:

III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Najważniejszym czynnikiem jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

IV stopień - przerzuty w narządach odległych

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z poza regionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH.

Źródło: PTOK 2013

Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie [Krzakowski 2015].

Rokowanie

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia [Krzakowski 2015, Szczeklik 2014].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.

Źródło	Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej									
NFZ	L. pacjentów z rozpoznaniem Czerniak złośliwy skóry ICD-10 C43 wraz z rozszerzeniami leczonych substancją czynną:	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
	dakarbazyna	57	605	391	376	163	94	81	77	37
	wemurafenib w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	171	373	322
	iplimumab w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	-	74	156
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski KK w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Stosowanie leków anti-PD-1 (niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab) może być rozważane ogółem u około 600 chorych rocznie. W sytuacji jednoczesnego oceniania wniosków dotyczących niwolumabu i pembrolizumabu oraz wobec istniejącego programu leczenia drugiej linii ipilimumabem nie jest możliwe określenie liczby chorych z wskazaniami do stosowania poszczególnych leków z wymienionej grupy (w tym – niwolumabu).</i>									
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Ok. 400 na rok w I- szej i II-giej linii zastosowanego leczenia zgodnie ze wskazaniami proponowanego Programu Terapeutycznego wg własnych danych szacunkowych jak również w analizie wskaźników epidemiologicznych Rejestru Nowotworów oraz dane z Onkologii Klinicznej Tom II pod. red. M. Krzakowskiego 2015, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno Terapeutycznego W Nowotworach Złośliwych – 2013 pod. red. M. Krakowskiego.</i>									

* dane otrzymane 14.12.2015 (zgodnie z informacją NFZ sprawozdane przez świadczeniodawców do września 2015).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.guideline.gov
- <http://kce.fgov.be>
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (National Cancer Institute), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), EDF (the European Dermatology Forum), EADO (the European Association of Dermato-Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) i EORTC (the European Organization of Research and Treatment of Cancer).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Rutkowski 2015	W 2015 r. opubl kowano angielskojęzyczną wersję polskich wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu czerniaka skóry na 2016 r. Zgodnie z powyższą publ kacją wyniki leczenia chorych na uogólnione czerniaki skóry są niezadowolające a mediana OS wynosi 6-12 mies., zaś 5-letnie przeżycia dot. jedynie ok. 10% chorych. Wytyczne te wskazują, iż ze względu na niewielką skuteczność klasycznych leków cytotoksycznych ww. wskazaniu postępowanie w terapii jest związany z nieswoistą immunoterapią przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD-1, jak również leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Niemniej jednak wskazują one, iż nadal zasadne jest włączanie pacjentów do prospektywnych badań klinicznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne te – podobnie jak wytyczne PTOK z 2014 r. wymieniają dakarbazynę, jako jedyny lek cytotoksyczny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku i wskazują na jej stosowanie w monoterapii. Wskazano jednocześnie, iż obecnie zastosowanie CTH <i>powinno być ograniczone jedynie do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.</i></p> <p>Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab, którym terapia <i>powinna być prowadzona jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewnią możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego;</i> - inhibitory PD-1/PD-L1 w monoterapii (pembrolizumab lub niwolumab), bądź w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (kombinacja ta nie jest obecnie zarejestrowana w Unii Europejskiej). <p>Jednocześnie wskazano, iż w świetle badań IPI <i>nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (...), zaś leczenie należy rozpocząć od przeciwciał anti-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) w monoterapii (...)</i></p> <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory BRAF V600 (wemurafenib i dabrafenib) – dla populacji z potwierdzoną mutacją BRAF. Wskazano, iż oba leki charakteryzują się porównywalną skutecznością, ale o innym profilu bezpieczeństwa - DAB wykazuje mniejszą toksyczność skórą. Jak wskazano oba leki są dostępne w Polsce w ramach PL dla I linii terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacją BRAF. - inhibitory MEK – trametynib [dopuszczony do obrotu w UE w czerwcu 2014 r., ale nier refundowany w Polsce – przypis analityka Agencji] <p>Wskazano jednocześnie, iż ze względu na uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie i kontroli nowotworu u większości chorych przy zastosowaniu inhibitorów BRAF (+ MEK), przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinny być rozważone jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Wskazano również, iż brak jest danych ostatecznych danych na kolejność zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p>
PTOK 2014 (Polska)	<p>Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Specyficzny mechanizm odpowiedzi na ipilimumab powoduje, iż korzyści z jego zastosowania pacjenci odnoszą dopiero po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ogranicza to zastosowanie ipilimumabu do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności, powolnym przebiegu choroby oraz przy braku chorób autoimmunologicznych.</p> <p>W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib). W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametynibem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenbem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab.</p> <p>Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p>Polskie wytyczne wskazują na niską skuteczność stosowania IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z IFNα, jak również niską skuteczność immunochemioterapii.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
ESMO 2015 (Europa)	<p>Podstawą leczenia pacjentów z czerniakiem z przerzutami (stadium IV) jest immunoterapia i inhibitory kinazowe. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorów sygnałów CTLA-4 – ipilimumab, • przeciwciał anti-PD-1 – niwolumab, pembrolizumab, • selektywne inhibitory BRAF – wemurafenib, encorafenib, dabrafenib (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami MEK: binimetynib, cobimetyn b, trametynib). <p>Zaleca się wykonania badania w kierunku identyfikacji mutacji BRAF, w celu dobrania ewentualnej terapii celowanej.</p> <p>Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia są wciąż konsultowane, jednakże uzasadnionym podejściem jest stosowanie terapii anti-PD1,a dla pacjentów z mutacją BRAF – kombinacji inhibitorów BRAF i MEK.</p>
NICE 2015 (Wielka Brytania)	<p>W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (z przerzutami, nieoperacyjnym) ze stwierdzoną mutacją BRAF, rekomendowanym sposobem leczenia jest terapia wemurafenibem oraz dabrafenbem. <i>NICE rekomenduje również stosowanie ipilimumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dakarbazyna może być stosowana w przypadku braku możliwości otrzymania terapii celowanej lub immunoterapii.</i></p>
NCI 2015 (USA)	<p>Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i> (ostatnia aktualizacja marzec 2015) dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib – inhibitory BRAF, trametin b, cobimetinib – inhibitory MEK, inhibitory c-KIT, • immunoterapia (niwolumab, ipilimumab oraz pembrolizumab), • chemioterapia, • lokalna terapia paliatywna. 			
<p>NCCN 2015 (USA)</p>	<p>Wytyczne NCCN z 2015 roku zalecają u pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV udział w badaniach klinicznych lub zastosowanie terapii systemowej. Schemat leczenia systemowego jest uwarunkowany statusem BRAF V600 (typ dziki i typ zmutowany), oceną stanu klinicznego pacjenta na okres ≥ 12 tyg. oraz historią dotychczasowego leczenia chorego. W zależności od wyżej wymienionych parametrów zaleca się opcje zestawione poniżej.</p>			
	<p>Status BRAF V600</p>	<p>I linia terapii</p>	<p>\geqII linia terapii</p>	
	<p>Typ dziki</p>	<p>Pacjent rokujący kliniczną stabilność >12 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • wysokie dawki IL-2. 	<p>W przypadku progresji choroby lub w przypadku uzyskania maksymalnej korzyści z terapii celowanej BRAF, w zależności od stanu sprawności pacjenta (w skali 0–4) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla pacjentów w lepszym stanie sprawności (oceniając na 0–2): <ul style="list-style-type: none"> – pembrolizumab, – niwolumab, – ipilimumab, – wysokie dawki IL-2, – dakarbazyna, – temozolomid, – paklitaksel, – paklitaksel związany z albuminą, – karboplatyna + paklitaksel, – dakarbazyna + cisplatyna + winblastyna +/- IL-2+IFNα, – temozolomid + cisplatyna + winblastyna +/- IL-2+IFNα, – wemurafenib (u pacjentów z mutacją BRAF, jeśli dany lek nie był zastosowany w I linii), – dabrafenib +/- trametynib (u pacjentów z mutacją BRAF, jeśli dany schemat nie był zastosowany w I linii), – trametyn b (u pacjentów z mutacją BRAF nietolerujących inhibitora BRAF); • Dla pacjentów w gorszym stanie sprawności (oceniając na 3–4): <ul style="list-style-type: none"> – BSC.
	<p>Typ zmutowany</p>	<p>Pacjent rokujący kliniczną stabilność >12 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • dabrafen b + trametynib, • wysokie dawki IL-2. 	<p>Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego ≤ 12 tyg.</p>
<p>EDF, EADO i EORTC 2012 (Europa)</p>	<p>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 zalecane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wemurafenibu (inhibitor BRAF), • dabrafenibu (inhibitor BRAF), • trametynibu (inhibitor MEK), • leczenie skojarzone dabrafenib + trametynib. <p>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT zalecane jest zastosowanie imatinib, który znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych we wskazaniu czerniak. U pacjentów, u których choroba jest stabilna lub występuje wczesna faza progresji zalecany jest ipilimumab. Przeciwciała anty-PD-L1 i anty-PD-L2 będące obecnie przedmiotem badań wykazują obiecujące wyniki. W sytuacji, gdy niemożliwe jest stosowanie powyższych terapii rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii, w której standardem jest dakarbazyna. Wytyczne zwracają uwagę na małą skuteczność oraz duży poziom toksyczności polichemioterapii.</p>			

Pomimo zarejestrowania nowych terapii celowanych w leczeniu czerniaka w stadium nieoperacyjnym III lub w stadium rozsiania (stadium IV) wytyczne praktyki klinicznej w dalszym ciągu zalecają kierowanie pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wskazywane są także następujące leki:

- u pacjentów z mutacją BRAF- inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib, trametynib i in. inhibitory MEK;
- niezależnie od statusu mutacji BRAF- immunoterapia anty-CTLA-4 tj. ipilimumab i anty PD-1 tj. pembrolizumab oraz niwolumab;
- chemioterapia (dakarbazyna) – wskazywana jako alternatywa w przypadku braku możliwości otrzymania terapii celowanej lub immunoterapii.

Zgodnie z większością odnalezionych wytycznych postępowaniem standardowym poprzedzającym rozpoczęcie leczenia czerniaka (stadium III i IV) powinno być przeprowadzenie testów określających status genów BRAF, c-KIT i NRAS.

Ze względu na późniejszą rejestrację niwolumabu, lek ten wymieniany jest jako opcja terapeutyczna jedynie w najnowszych wytycznych wydanych w 2015 r. Stosowanie leku zalecane jest niezależnie od linii leczenia chorego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad niniejszą AWA otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, które zostały dopuszczone do przedstawienia w analizie. Opinie te zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>PIERWSZA LINIA LECZENIA Chorzy z mutacją w genie BRAF otrzymują wemurafenib lub dabrafenib w ramach programu lekowego (pozostali – chemioterapia, a niewielka grupa – metody miejscowego leczenia).</p> <p>DRUGA LINIA LECZENIA Chorzy otrzymują ipilimumab lub chemioterapię (niewielka grupa – metody miejscowego leczenia).</p>	<p>Chorzy z mutacją BRAF V600 w rozsiewie w I-szej linii leczenia w ramach Programu Terapeutycznego, z Vemurafenibem i Dabrafenibem.</p> <p>Chorzy w rozsiewie po wcześniejszym jednym leczeniu systemowym w ramach Programu Terapeutycznego z Ipilimumabem.</p>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	<p>PIERWSZA LINIA LECZENIA Stosowanie niwolumabu może zastąpić – u części chorych z mutacją w genie BRAF – leczenie wemurafenibem lub dabrafenibem oraz – u chorych z prawidłowym stanem genu BRAF – chemioterapię.</p> <p>DRUGA LINIA LECZENIA Stosowanie niwolumabu może zastąpić leczenie ipilimumabem i chemioterapię.</p>	Częściowe zastąpienie leczenia wg Programu Terapeutycznego w II-giej linii z Ipilimumabem
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Najtańszą metodą leczenia chorych na czerniaki skóry lub błon śluzowych jest chemioterapia (dakarbazylna).	Terapia oparta o DTIC
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>Najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na czerniaki skóry lub błon śluzowych bez mutacji w genie BRAF jest stosowanie inhibitorów PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab*).</p> <p>W przypadku chorych z mutacją w genie BRAF skuteczne są inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami anty-MEK (trametynib, kabozantynib) oraz leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab*), przy czym wskazania do stosowania leków anty-PD-1 zamiast anty-BRAF nie zostały ostatecznie określone.</p>	<p>Dla grupy chorych z obecną mutacją BRAF V600 – leczenie w ramach Programu Terapeutycznego z Vemurafenibem lub Dabrafenibem z obiektywną odp. rzędu 50%</p> <p>Brak skutecznej terapii dla chorych bez mutacji BRAF V600 w pierwszej linii – pozostaje tylko terapia oparta o DTIC z odp. obiektywną rzędu 10-15%</p> <p>W drugiej linii leczenia Program Terapeutyczny oparty o przeciwciało monoklonalne anty CTLA-4, odsetek rocznych odpowiedzi można uzyskać u ok. 46% pacjentów, a dwuletni okres utrzymującej się odpowiedzi u 24%., jednak leczenie to wiąże się z dużą toksycznością. Odsetek obiektywnych odpowiedzi jest niewielki, ale korzyść jaką chorzy uzyskują to wydłużenie przeżycia.</p>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	Metodami rekomendowanymi jest stosowanie leków anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab*).	Jak wyżej.

*ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4 [komentarz analityka Agencji]

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.66), obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ipilimumab,
- wemurafenib,
- dabrafenib,
- chemioterapia.

Trzy pierwsze substancje dostępne są w Polsce w ramach programów lekowych, które skierowane są do pacjentów z czerniakiem skóry (wemurafenib, dabrafenib) lub z czerniakiem skóry oraz błon śluzowych (ipilimumab). Ponadto zgodnie z zapisami powyższych programów lekowych dabrafenibem oraz wemurafenibem mogą być leczeni jedynie ci chorzy, u których potwierdzono mutację BRAF V600. W ramach chemioterapii we wskazaniu *czerniak* refundowanych jest szereg substancji aktywnych, które zaprezentowano w tabeli poniżej. Spośród tych produktów, zgodnie z danymi NFZ oraz opiniami polskich ekspertów, najczęściej stosowana jest dakarbazyna. Zgodnie z Ustawą o refundacji wszystkie ww. produkty lecznicze dostępne są dla pacjenta z poziomem odpłatności: bezpłatny. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. cen dla komparatorów przyjętych w ramach niniejszej AWA, a także wymieniono ogólne informacje dot. refundacji pozostałych produktów leczniczych wskazanych w czerniaku w ramach chemioterapii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 9. Podstawowe produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ipilimumab							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatne	0
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41		
Wemurafenib							
Zelboraf, tabl. powl., 240 mg	56 tabl. powl.	5909990935581	8 964,00	9 412,20	9 412,20	bezpłatne	0
Dabrafenib							
Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,44	bezpłatne	0
Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71		
Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607	7 694,9	8 079,65	8 079,65		
Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07		
Dakarbazyna							
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	196,73	206,57	158,76	bezpłatne	0
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	310,07	325,57	317,52	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,4	317,52	317,52	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0

Tabela 10. Inne leki cytostatyczne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Odpłatność
Bleomycyna	Bleomedac	Bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer	
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	
Cyklofosfamid	Endoxan	
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicinmedac, DoxorubicinAccord	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	
Ifosfamid	Holoxan	
Interferon alfa-2B	IntronA	
Melfalan	A keran	
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	
Paklitaksel	PaclitaxelKabi, Paclitaxel-Ebewe, PaclitaxelumAccord, PaclitaxelumTeva, Sindaxel	
Tamoksyfen	Nolvadex D, TamoxifenSandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe	
Winblastyna	Vinblastin-Richter	
Winkrystyna	Vincristin-Richter, VincristineTeva	
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec	

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Linia leczenia	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
I linia	<ul style="list-style-type: none"> Dakarbazyne w populacji pacjentów BRAF (-); Wemurafenib w populacji pacjentów BRAF (+); Dabrafenib w populacji pacjentów BRAF (+) [wariant dodatkowy] 	Wzięto pod uwagę polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.	Brak uwag.
II linia	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab 	Wzięto pod uwagę polskie oraz międzynarodowe standardy i wytyczne postępowania klinicznego, stan finansowania terapii ze środków publicznych, ale przede wszystkim istniejącą w Polsce praktykę kliniczną, popartą opinią 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka.	Brak uwag.

Komentarz Agencji

Zgodnie z opinią ekspertów, wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków u chorych na czerniaka skóry w Polsce komparatory wybrane w analizach wnioskodawcy odpowiadają praktyce klinicznej. Ponadto, dabrafenib jako lek objęty refundacją w analizowanym wskazaniu od kilku miesięcy, nie jest jeszcze powszechnie stosowany w Polsce zgodnie ze sprawozdaniami NFZ (do września wskazano kilku pacjentów leczonych tym lekiem), jednak z czasem spodziewany jest wzrost jego udziału w rynku.

Należy również zwrócić uwagę, iż aktualnie w ocenie Agencji jest też inny lek na czerniaka, działający także w mechanizmie anty-PD-1: pembrolizumab. Produkt ten, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowany miałby być w tej samej populacji docelowej pacjentów co niwolumab, w związku z czym również mógłby zostać komparatorem dla wnioskowanego produktu. Niemniej, w ramach analiz HTA komparatorem powinna być przede wszystkim istniejąca praktyka kliniczna, w związku z czym w niniejszej analizie nie przeprowadzono porównania niwolumabu z pembrolizumabem¹.

¹ Porównanie PEMBRO z NIVO jest w trakcie badań klinicznych, których pierwsze wyniki spodziewane są w grudniu 2016 r. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02054520

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; - monoterapia; - dorośli pacjenci, w stanie sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; - populacja pediatryczna i/lub młodzież. 	Zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> - Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Schemat dawkowania NIVO inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie w schemacie co 3 tygodnie); - podanie NIVO inną drogą niż zalecana; - leczenie skojarzone z zastosowaniem NIVO oraz innych leków przeciwnowotworowych. 	Zgodna z wnioskowaną.
Komparatory	<p>1 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monochemioterapia opierająca się na dakarbazynie, podawanej dożylnie w dawce 850-1000 mg/m² powierzchni ciała przez 1 dzień co 3 tygodnie (populacja BRAF(-)); - Wemurafen b stosowany w dawce 960 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)); - Dabrafenib stosowany w dawce 150 mg, doustnie, 2 razy dziennie (populacja BRAF(+)) [wariant dodatkowy - dabrafenib nie jest aktualnie powszechną praktyką kliniczną]. <p>2 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, dożylnie w postaci infuzji, co 3 tygodnie; cykl leczenia obejmujący podanie 4 dawek. 	<ul style="list-style-type: none"> - Schemat dawkowania poszczególnych komparatorów inny niż zidentyfikowany w ChPL-ach; - podanie DTIC, WEM, DBF, IPI inną drogą niż zalecana; - porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia; - leczenie skojarzone z zastosowaniem DTIC, WEM, DBF, IPI oraz innych leków przeciwnowotworowych. 	Uwzględniono podstawowe komparatory dla wnioskowanej interwencji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival); - przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. progression-free survival); - Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. objective response); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. best overall response); - Redukcja rozmiaru guza o $\geq 30\%$; -Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę. 	Kryteria selekcji uwzględniają zarówno kliniczne punkty końcowe jak i surogaty.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - Pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); - w przypadku braku badań RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranymi komparatorami planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj.: badania non-RCT lub badania obserwacyjne z grupą. W sytuacji nie odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną niwolumabu z inną zalecaną i powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu oraz braku możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji (NIVO vs interwencja alternatywna), pochodzące z różnych prób klinicznych zostaną ze sobą zestawione i przeanalizowane w sposób opisowy. Do analizy zostaną wybrane grupy pacjentów, pochodzące z prób klinicznych, zbliżonych do siebie pod względem metodologicznym, populacji, stosowanych interwencji, punktów końcowych oraz okresu obserwacji. 	<p>Analiza główna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak randomizacji (założono jednak, że w przypadku braku badań RCT w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną wykorzystane badania z niższego poziomu wiarygodności); - badania wtórne; - artykuły poglądowe; - badania przedkliniczne, badania retrospektywne, - opisy przypadków, opisy serii przypadków. 	Uwzględnienie w przeglądzie również nRCT umożliwia wyszukanie badań dot. skuteczności praktycznej – jeżeli takie byłyby dostępne.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; - badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); - publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; - publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; - publikacje dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty itp.); - publikacje typu list, komentarz; - język publikacje 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library. Dodatkowo poszukiwano badań pierwotnych w rejestrze ClinicalTrials.gov, a badań wtórnych w bazie CRD. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 3 sierpnia 2015 r. Zastosowane strategie wyszukiwania były spójne z kryteriami włączenia i wykluczenia opisanymi powyżej i w opinii analityków zostało wykonane prawidłowo. W wyniku kontrolnego wyszukiwania Agencji przeprowadzonego 10 listopada 2015 r. nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań pierwotnych, w tym 1 badanie RCT porównując niwolumab bezpośrednio z wybranym komparatorem – dakarbazyną w I linii leczenia pacjentów bez mutacji w genie BRAF oraz w celu wykonania porównań pośrednich: 1 badanie RCT porównujące wemurafenib z dakarbazyną w I linii leczenia pacjentów BRAF(+), 2 badania (1 RCT i 1 nRCT) porównujące niwolumab z substancją inną niż wybrane komparatory oraz 2 badania RCT porównujące ipilimumab z innymi substancjami w II linii leczenia. W dodatkowym porównaniu pośrednim niwolumabu z dabrafenibem uwzględniono ponadto 1 badanie RCT porównujące dabrafenib z dakarbazyną w I linii leczenia pacjentów BRAF(+). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki porównania niwolumabu z dabrafenibem razem z wynikami pozostałych porównań.

W AWA postanowiono także uwzględnić wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania RCT porównującego niwolumab z ipilimumabem w I linii leczenia (a zatem w populacji niezgodnej z kryteriami programu lekowego ipilimumabu), przedstawione przez wnioskodawcę w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, ze względu na brak badań porównujących te interwencje lub pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w II linii.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
I linia leczenia			
<p>Robert 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01721772</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, hipoteza <i>superiority</i>.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab i.v. 3 mg/kg + placebo co 2 tygodnie Dakarbazylna i.v. 1000 mg/m² + placebo co 3 tygodnie <p><u>Okres obserwacji:</u> 5,2–16,7 miesiąca; badanie zostało przerwane przed planowanym zakończeniem po zaobserwowaniu różnic w przeżyciu na korzyść niwolumabu (pacjenci zostali odślepieni i umożliwiono im zmianę terapii; analizie poddano wynki uzyskane do momentu odślepienia).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak skóry lub błon śluzowych w stopniu III lub IV, bez mutacji w genie BRAF; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; Dostęp do wyników badania ekspresji PD-L1; Pacjenci, u których stosowano uprzednio leczenie adjuwantowe. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do mózgu; Nowotwór tęczówki; Stwierdzone w wywiadzie ciężkie choroby autoimmunologiczne. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO: 210 DTIC: 208 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO: 111/210 (52,9%) DTIC: 198/208 (92,31%) 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. <i>objective response</i>); Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie; Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Redukcja rozmiaru guza o ≥ 30% pomimo wystąpienia progresji choroby; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.
<p>Chapman 2011/McArthur 2014/BRIM-3</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p> <p>Ocena w skali Jadada: 3</p> <p>Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01006980</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte (<i>open-label</i>), brak informacji o hipotezie badawczej.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wemurafenib 960 mg p.o. 2 x / dzień Dakarbazylna 1000 i.v. mg/m² co 3 tygodnie <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,5 miesiąca dla grupy wemurafenibu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony nieoperacyjny, wcześniej nieleczony czerniak, w stopniu IIIc lub IV oraz mutacją w genie BRAF [BRAF(+)]; Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; Prawidłowe wynki badania krwi; Prawidłowa czynność wątroby oraz nerek. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stwierdzona w wywiadzie choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątek stanowił nowotwór 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie bez progresji choroby (PFS). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia W analizę efektywności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowe

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W publikacji Chapman 2011 przedstawiono wyniki analizy przejściowej. Następnie zmieniono protokół badania, umożliwiając pacjentom zmianę terapii. Końcowa analiza wyników w publikacji McArthur 2014 została przeprowadzona po zmianie protokołu.</p>	<p>podstawnomórkowy lub płaskokomórkowy skóry lub nowotwór szyjki macicy);</p> <ul style="list-style-type: none"> Przerzuty do centralnego układu nerwowego z wyjątkiem takich, które były leczone co najmniej 3 miesiące wcześniej, nie powodowały progresji oraz nie wymagały leczenia glikokortykosteroidami. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WEM: 337 DTIC: 338 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WEM: 115/338 (34%); DTIC: 254/337 (75,4%). 	<p>umożliwiający przeprowadzenie pośredniej analizy NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną.</p>
<p>Hauschild 2012/BREAK-3</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p> <p>Ocena w skali Jadada: 3</p> <p>Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01227889</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte (<i>open-label</i>), hipoteza <i>superiority</i>.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib 150 mg 2 x dziennie; Dakarbazyne 1000 mg/m² co 3 tyg. <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku (mediana 15,2 miesiąca dla DBF i 12,7 miesiąca dla DTIC)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci \geq 18 roku życia; Potwierdzony czerniak w stopniu III lub IV oraz mutacja w genie BRAF V600E (BRAF(+)); Pacjenci z nieleczonym wcześniej, nieoperacyjnym czerniakiem III stopnia lub przerzutowym czerniakiem, z wyjątkiem leczenia interleukiną 2; leczenia chirurgicznego lub radioterapii; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; Prawidłowe wyniki badania krwi; Prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz serca. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne, radioterapia lub immunoterapia w ciągu 4 tygodni; Potwierdzony w wywiadzie HIV, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej; Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat; Przerzuty do centralnego układu nerwowego z wyjątkiem takich, które od co najmniej 3 miesięcy nie dają objawów, po leczeniu chirurgicznym lub radiochirurgii stereotaktycznej; Skorygowany odstęp QT > 480 ms; Ostry zespół wieńcowy, angioplastyka ze stentowaniem, zaburzenia rytmu serca (z wyjątkiem zaburzeń rytmu zatokowego) w ciągu ostatnich 24 tygodni; Nieprawidłowości w budowie serca potwierdzone w echokardiografii. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite Przeżycie bez progresji choroby Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DBF: 187; DTIC: 63. <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DBF: 80/187 (43%); DTIC: 49/63 (78%). 	
II linia leczenia			
<p>Weber 2015/CA209-037</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p> <p>Ocena w skali Jadada: 3</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte (<i>open-label</i>), hipoteza <i>superiority</i>.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie); DTIC w dawce 1 000 mg/m² lub CBDCA w dawce AUC6 (docelowa wartość AUC 6mg/ml x min) + PAKL w dawce 175 mg/m² (co 3 tygodnie). <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku (mediana follow-up w publikacji: 8,4 miesiąca przy wynikach w zakresie ORR).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci \geq 18 roku życia; Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stopień zaawansowania IIIC) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) czerniak; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; U pacjentów z czerniakiem bez mutacji w genie BRAF (<i>wild-type</i>) musiała wystąpić progresja choroby po terapii anty-CTLA-4 (takiej jak ipilimumab); U pacjentów z czerniakiem wykazującym mutację BRAFV600 musiała wystąpić progresja choroby po terapii anty-CTLA-4 oraz inhibitorami BRAF; Wartości wyników badań laboratoryjnych przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> Liczba krwinek białych \geq 2 000 x 10⁹/L; Liczba neutrofilów \geq 1 500 x 10⁹/L; Liczba płytek krwi \geq 100 x 10⁹/L; Stężenie hemoglobiny \geq 90 g/L; Stężenie kreatyniny \leq 1,5 x górnej granicy normy; Klirens kreatyniny \geq 40 mL/min; Poziom ALT, ASPAT \leq 3 x górnej granicy normy; Stężenie bilirubiny \leq 1,5 x górnej granicy normy; Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu; Chorzy, u których stosowano wcześniejsze leczenie przeciwciałami: anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2; Osoby, u których wystąpiła toksyczność leczenia w stopniu 4 lub stosowali infliksymab w celu złagodzenia zdarzeń niepożądanych po wcześniejszym leczeniu ipilimumabem; Pacjenci z pierwotnym nowotworem tęczy; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS); Czas do wystąpienia ORR; Czas trwania ORR; Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowości badań laboratoryjnych w 4 stopniu nasilenia za wyjątkiem: zmian poziomu ALT, ASPAT i bilirubiny; Stwierdzone w wywiadzie: aktywnej, znanej lub podejrzanej choroby autoimmunologicznej (za wyjątkiem niektórych lekkich przypadków zaburzeń takich jak: bielactwo, cukrzyca typu 1), aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, ból oczu w ≥ 2 stopnia nasilenia lub ograniczenie widzenia aktywnie związane z wcześniejszym leczeniem anty-CTLA-4 lub wcześniejszymi nowotworami. <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIVO: 272 DTIC lub + PAKL: 133</p>	
<p>Topalian 2012_2014/ CA209-003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Non-RCT, otwarte (<i>open-label</i>), prowadzone w schemacie kohort równoległych.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO i.v. w dawce 3 mg/kg (co 2 tygodnie) NIVO i.v. w dawce 0,1 mg/kg (co 2 tygodnie) NIVO i.v. w dawce 0,3 mg/kg (co 2 tygodnie) NIVO i.v. w dawce 1 mg/kg (co 2 tygodnie) NIVO i.v. w dawce 10 mg/kg (co 2 tygodnie) <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku (do 96 tygodni).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona zaawansowana choroba nowotworowa; Pacjenci ≥ 18 roku życia; Co najmniej jedna stosowana wcześniej terapia systemowa; Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2 punktu (komentarz autorów analizy wnioskodawcy: <i>należy zaznaczyć, że pacjenci w stanie sprawności wynoszącym 2 punkty stanowili niewielki odsetek – 3% całej populacji z czerniakiem N=107; brak szczegółowych danych czy zostali oni zakwalifikowani do grupy otrzymującej NIVO w dawce 3 mg/kg</i>); Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RESIST 1.0.; Prawidłowe wyn ki badania krwi; Prawidłowa czynność wątroby, nerek; Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu; Pacjenci z potwierdzonymi w wywiadzie chorobami autoimmunologicznymi; Wcześniejsze leczenie min. anty-CTLA-4, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2; HIV, WZW B lub C. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO 3 mg/kg: 17; NIVO 0,1 mg/kg: 17; 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie bez progresji choroby (PFS) Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) Czas trwania ORR Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Hodi 2010/ CA184-002</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Medarex, Bristol-Myers Squibb</p> <p>Ocena w skali Jadada: 4</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, brak informacji o hipotezie badawczej.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI i.v. w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie) + placebo • IPI i.v. w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie) + gp100 • gp100 <p><u>Okres obserwacji:</u> do 55 miesięcy; mediana 27,8 miesiąca dla grupy IPI.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia; • Zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; • Pacjenci, u których zastosowano wcześniejsze leczenie z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; • Oczekiwane przeżycie ≥ 4 miesiące; • Stopień sprawności wg ECOG w zakresie: 0–1; • Pozytywny status HLA-A*0201; • Prawidłowa funkcja układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek; • Brak leczenia systemowego w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania; • Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas wolny od choroby nowotworowej krótszy niż 5 lat (wyjątek: leczony i wyleczony rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub leczony nowotwór in situ szyjki macicy, piersi lub pęcherza moczowego); • Pierwotny czerniak oka; • Wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA-4 lub szczepionkami antynowotworowymi; • Choroby autoimmunologiczne; • Aktywne, nieleczone przerzuty do centralnego systemu nerwowego; • Ciąża lub laktacja; • Współtowarzyszące leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; • Długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI + placebo: 137 • IPI + gp100: 403 • gp100: 136 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • Czas do wystąpienia ORR • Czas trwania ORR • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Wolchok 2010/ CA184-022</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p> <p>Ocena w skali Jadada: 5</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, brak informacji o hipotezie badawczej.</p> <p>Przeprowadzone w ramach 4 etapów: skryningu, indukcji, podtrzymania oraz follow-up.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI i.v. w dawce 3 mg/kg (co 3 tygodnie); • IPI i.v. w dawce 0,3 mg/kg (co 3 tygodnie); • IPI i.v. w dawce 10 mg/kg (co 3 tygodnie). <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 8,7 miesiąca dla IPI w dawce 3 mg/kg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci \geq 16 roku życia (komentarz autorów niniejszej analizy: należy zaznaczyć, że w ramach badania nie włączono nikogo w przedziale wiekowym 16-17 lat); • Potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stopień zaawansowania III) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) czerniak; • Pacjenci, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedno leczenie schematem przeciwnowotworowym (za wyjątkiem agonisty CD137 oraz modulatora CTLA4) i u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpiła progresja choroby po uzyskaniu wcześniej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie; ○ po 12 tygodniach nie wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie; ○ wystąpił brak tolerancji stosowanego schematu leczenia; • Oczekiwana długość życia \geq 16 tygodni; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; • Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z przerzutami do mózgu lub chorobą autoimmunologiczną; • jednoczesne stosowanie jakiegokolwiek terapii przeciwnowotworowej, immunosupresyjnej lub przewlekłe stosowanie kortykosteroidów; • wcześniejsza terapia z zastosowaniem innego badanego leku; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem IPI w ramach badania klinicznego; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem agonisty CD137 lub modulatora CTLA 4. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI 3 mg/kg:72; • IPI 0,3 mg/kg: 72; • IPI 10 mg/kg: 72. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie bez progresji choroby (PFS); • Bezpieczeństwo.
Poszerzona ocena bezpieczeństwa			
<p>Larkin 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, brak informacji o hipotezie badawczej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci \geq 18 roku życia; • Potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV; 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby; • Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ocena w skali Jadada: 4	<p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab i.v. 3 mg/kg + placebo co 2 tygodnie • Ipilimumab i.v. 3 mg/kg + placebo co 3 tygodnie • Niwolumab i.v. 1 mg/kg (pierwsze 2 cykle) lub 2 mg/kg (od 3. cyklu) + ipilimumab i.v. 3 mg/kg co 3 tygodnie <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku (mediana 12,2–12,5 miesięcy zależnie od interwencji).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 punktu; • Dostęp do wyników badania ekspresji PD-L1; • Znany status mutacji BRAF V600; • Choroba mierzalna w oparciu o wyn k TK, MRI, zgodnie z kryteriami RESIST 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg ECOG >2; • Przerzuty do mózgu; • Nowotwór tęczówki; • Choroby autoimmunologiczne. <p><u>Liczba pacjentów:</u> NIVO: 316 IPI: 315</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia potwierdzonej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie; • Utrat pacjentów z badania ogółem; • Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; • Utrata pacjentów z badania- inne przyczyny (zgon, progresja, toksyczność leku, zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem); • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 8.1, 9.2, 10.1–4 i 14.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Oceny w skali Jadad dla badań randomizowanych przedstawionych przez wnioskodawcę wahają się od 3 do 5, cechując się zatem średnią lub dobrą jakością metodologiczną. Nie przedstawiono oceny w skali NOS dla badania Topalian 2012_2014/CA209-003.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Porównanie NIVO vs DBF:

- Autorzy badania Hauschild 2012/BREAK-3, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej DBF vs DTIC przedstawili z uwzględnieniem liczby pacjentów początkowo zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, a w przypadku bezpieczeństwa dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. safety population).
- W wynikach badania Hauschild 2012/BREAK-3 nie uwzględniono faktu występowania cross-over (DBF vs DTIC), bez względu na oceniany okres obserwacji, co stanowi pewne ograniczenie oraz utrudnia wnioskowanie na temat uzyskanych efektów terapeutycznych.
- U 16,3% pacjentów uczestniczących w badaniu Robert 2014/CheckMate 066 stosowano uprzednio leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania Hauschild 2012/BREAK-3, odsetek pacjentów, u których zastosowano wcześniej m. in. immunoterapię, radioterapię, leczenie adjuwantowe wynosił od 97-98%.
- Wyniki dotyczące dłuższego okresu leczenia w badaniu Hauschild 2012/BREAK-3 pochodzą z abstraktu konferencyjnego odnalezione na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO).

Porównanie NIVO vs IPI:

- Do porównania efektywności klinicznej niwolumabu z ipilimumabem w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych włączono 4 badania kliniczne (Weber 2015/Check Mate037, Topalian 2012_2014/ CA209-003, Hodi 2010/ CA184-020 oraz Wolchok 2010/ CA184-022). Do udziału w ramach prób klinicznych zakwalifikowano ok. 30% (w zależności od badania od 28% do 37%) pacjentów po niepowodzeniu 1 terapii systemowej (2. linia leczenia). Pozostała populacja chorych, to pacjenci po niepowodzeniu >2 terapii systemowych czerniaka (3, 4 i kolejne linie leczenia). Większość populacji po niepowodzeniu > 2 terapii systemowych to osoby gorzej rokujące, co może przekładać się bezpośrednio na zaniżony efekt terapeutyczny w porównaniu do 2. linii leczenia. Ponieważ nie istnieje analiza podgrup w zakresie skuteczności dotyczącej 2. linii leczenia wnosimy o uwzględnienie porównań przeprowadzonych na podstawie badań 2. i kolejnych linii leczenia do wnioskowania o skuteczności niwolumabu w 2. linii leczenia. Włączenie niniejszych prób klinicznych do analizy stanowi podejście konserwatywne, pozwalające wnioskować o efektywności klinicznej stosowanych terapii w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowanego uprzednio leczenia. Dodatkowo, zasadność niniejszego, konserwatywnego założenia potwierdza fakt, iż według opinii ekspertów klinicznych, rzeczywistą najczęstszą praktyką kliniczną po niepowodzeniu w 2. linii leczenia jest najlepsze leczenie podtrzymujące rozumiane, jako brak leczenia aktywnego (BSC, ang. best supportive care).

Komentarz analityków Agencji: Jako że pacjenci leczeni w liniach > 2. występowały zarówno po stronie niwolumabu, jak i komparatora, nie jest jasne, dlaczego wnioskodawca uważa to za podejście konserwatywne. Jednakże ze względu na brak innych danych, uwzględnienie wymienionych badań jest zasadne.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie randomizowane Robert 2014, porównujące niwolumab z dakarbazyną, a także będące podstawą porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem, zostało zakończone przedwcześnie. Decyzję tę podjęto po zaobserwowaniu istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym na korzyść niwolumabu w trakcie nieplanowanej analizy przejściowej (ang. interim analysis). Zdecydowano w związku z tym o odślepieniu pacjentów i umożliwieniu im zmiany terapii na niwolumab, a w publikacji Robert 2014 przedstawiono wyniki uzyskane do tego momentu. Przerwanie badania przed jego planowanym zakończeniem z powodu zaobserwowanych korzyści interwencji wiąże się z dużym ryzykiem przeszacowania efektu tej interwencji. Wyniki metaanalizy Bassler 2010 wskazują, że ryzyko to jest szczególnie duże w przypadku małych badań, w których liczba ocenianych zdarzeń jest mniejsza niż 500 (łącznie liczba zgonów w badaniu Robert 2014 wyniosła 146). Z uwagi na niewielki odstęp czasu między planowanym a faktycznym zakończeniem badania (ok. 2 miesiące), jest mało prawdopodobne,

żeby ostateczne wyniki mogły ulec znaczącej zmianie, jednak ich wiarygodność należy uznać za ograniczoną.

- Mediana okresu obserwacji w badaniu Robert 2014 wyniosła 8,9 miesiąca dla grupy niwolumabu i 6,8 miesiąca dla grupy dakarbazyny, zaś zakres dla całej próby wyniósł: 5,2–16,7 miesięcy. Jest okres za krótki dla przeprowadzenia wiarygodnej oceny rocznego prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów, jako że duża część z nich jest cenzorowana (z powodu zakończenia badania) przed upływem tego okresu. Również możliwość oszacowania mediany przeżycia jest w tym wypadku ograniczona.
- W badaniu Topalin 2012_2014/CA209-003, włączonym do analizy NIVO vs IPI, uwzględniano pacjentów w stanie sprawności wg ECOG 0–2, była to zatem populacja szersza niż wnioskowana. Zgodnie z komentarzem wnioskodawcy, pacjenci z wynikiem ECOG = 2 stanowili jednak niewielki odsetek uczestników badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Porównanie pośrednie NIVO vs WEM:

- *[...] populację w badaniu z NIVO stanowią pacjenci z BRAF(-), natomiast populację pacjentów w badaniu z WEM i DBF stanowią pacjenci BRAF(+). Przeprowadzono w związku z tym analizę wartości prognostycznej i predykcyjnej mutacji BRAF, na podstawie której uznano, iż mutacja ta ma ograniczoną wartość prognostyczną oraz iż nie ma wartości predykcyjnej dla wystąpienia odpowiedzi na niwolumab.*
- *Należy jednak podkreślić, iż największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej.[...] Zgodnie z informacjami zawartymi w Cochrane Collaboration analizy pośrednie mają raczej charakter obserwacyjny, ponieważ analizowane grupy nie są dobierane w procesie randomizacji - pacjenci włączani są do analizy z różnych badań. Ponadto brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się z wystąpieniem błędu selekcji.*

Porównanie NIVO vs IPI:

- *Uwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej zestawienie danych ma [...] charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych. Nie należy zatem porównywać i wysnuwać wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych, gdyż może to doprowadzić do niewłaściwych konkluzji.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie między niwolumabem i wemurafenibem oraz między niwolumabem i dabrafenibem. W obu wypadkach wspólnym komparator stanowiła dakarbazyna, a badaniem wykorzystanym dla uzyskania danych o niwolumabie było badanie Robert 2014. Tym samym ograniczenia dla tego badania odnoszą się także do porównań pośrednich z WEM i DBF.

Jak wnioskodawca zwrócił uwagę w wymienionych w dyskusji AKL ograniczeniach, populację w badaniu Robert 2014 stanowią pacjenci bez mutacji genu BRAF, natomiast populację w badaniach WEM i DBF stanowili pacjenci z mutacją tego genu. Stawia to pod znakiem podobieństwa między badaniami uwzględnionymi w porównaniu pod względem klinicznym. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził szerokie wyszukiwanie publikacji pozwalających na oszacowanie wartości predykcyjnej mutacji BRAF przy leczeniu niwolumabem oraz jej wartości prognostycznej, tj. wpływu na rokowanie i naturalny przebieg choroby. Odnalezione zostały 3 badania obserwacyjne oceniające m.in. przeżycie pacjentów z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania w zależności od obecności mutacji genu BRAF. W badaniu Ugurel 2007 ocenie poddano 97 pacjentów ze statusem BRAF potwierdzonym histologicznie; nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (mediana przeżycia BRAF(-) vs BRAF(+): 11,8 msc vs 8,0 msc, $p = 0,055$). Należy zaznaczyć, że uczestnicy tego badania mogli stosować terapię systemową, a potencjalne różnice między grupami w tym zakresie nie zostały w żaden sposób ocenione czy uwzględnione. W badaniu Long 2011 ocenie poddano 197 pacjentów i odnotowano istotnie statystycznie wyższą medianę przeżycia w grupie

BRAF(-), jednak wynik ten jest wysoce niewiarygodny, jako że pacjenci BRAF(+) z wynikiem ECOG w zakresie 0–1 byli kwalifikowani do leczenia inhibitorem BRAF w ramach badania klinicznego, a do analizy włączono jedynie pozostałą grupę pacjentów. Wreszcie w badaniu Saint-Jean 2014 uwzględniono 278 pacjentów; OS w całej próbie nie różniło się w zależności od statusu BRAF ($p = 0,994$). Jednakże ze względu na to, że duża część pacjentów w grupie BRAF(+) leczona była inhibitorem BRAF, przeprowadzono także analizę, w której dane tych pacjentów były cenzorowane w momencie rozpoczęcia leczenia. W tym przypadku wartość p była zdecydowanie niższa ($p = 0,0502$), co sugeruje dużą wrażliwość uzyskiwanych wyników dotyczących przeżycia na sposób uwzględnienia terapii stosowanej przez pacjentów w analizie; różnica między grupami pozostała jednak nieistotna statystycznie. Podsumowując, 2 spośród 3 odnalezionych badań mogą potencjalnie służyć wnioskowaniu na temat wpływu mutacji genu BRAF na rokowanie u chorych z czerniakiem. Mają one jednak poważne ograniczenia, przede wszystkim z brakiem kontroli wszystkich czynników zakłócających, takich jak stosowana przez pacjentów terapia, mogąca istotnie różnić się w zależności od statusu BRAF. Uzyskane wartości p dla wyników tych badań znajdowały się nieznacznie powyżej progu istotności statystycznej, w związku z czym hipoteza o braku różnic między grupami nie może zostać odrzucona, trudno jednak uznać te wyniki za silny dowód na brak związku między statusem BRAF a przeżyciem chorych.

Analizie poddano także wpływ mutacji BRAF na skuteczność terapii niwolumabem. W opracowaniu wtórnym Larkin 2015(2) do analizy włączono 291 pacjentów z 4 badań pierwotnych przeprowadzonych na pacjentach z czerniakiem w III/IV stopniu zaawansowania. Analiza ta nie wykazała IS różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie niwolumabem (ogółem, całkowitej lub częściowej). Natomiast w badaniu pierwotnym Larkin 2015 (uwzględnionym w AWA w analizie bezpieczeństwa) mediany PFS pacjentów BRAF(-) i BRAF(+) wynosiły odpowiednio 7,89 (95% CI: 4,86; 12,68) i 5,62 (95% CI: 2,79; 9,46) miesiąca.

Oceniano również wpływ statusu BRAF na wyniki leczenia dakarbazyną (wspólnym komparatorem w porównaniu pośrednim). Przedstawiono wyniki badania Meckbach 2014, w którym jednak 33,5% pacjentów stosowało inną substancję – temozolomid, oraz badania Birkeland 2013. W tym ostatnim przeżycie całkowite pacjentów leczonych dakarbazyną nie różniło się IS między osobami BRAF(-) i BRAF(+) ($p = 0,081$), była to jednak niewielka próba 75 pacjentów. Wreszcie wnioskodawca porównał krzywe przeżycia pacjentów stosujących dakarbazynę w dwóch badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: Robert 2014 (BRAF(-)) i Chapman 2011 McArthur 2014/BRIM-3 (BRAF(+)). OS BRAF(-) vs BRAF(+) wynosiło odpowiednio:

- 88% vs 81% po 3 miesiącach,
- 72% vs 66% po 6 miesiącach,
- 59% vs 54% po 9 miesiącach,

zaś mediana przeżycia: 10,8 vs 9,7 miesiąca.

Pomimo szerokiej i wnikliwej analizy wpływu mutacji BRAF na rokowanie pacjentów i skuteczność leczenia niwolumabem i dakarbazyną, odnalezione dowody są słabej jakości i nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że owa mutacja nie ma wpływu na oceniane aspekty kliniczne, a tym samym że populacje uwzględnione w porównaniach pośrednich są do siebie wystarczająco podobne. Stanowi to istotne ograniczenie analizy NIVO vs WEM i NIVO vs DBF, potencjalnie obniżające jego wiarygodność.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Nie przedstawiono wyników analiz w podgrupach nieodnoszących się do przyjętego problemu decyzyjnego. W przypadku wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie dane dotyczące odpowiedzi ogółem oraz całkowitej odpowiedzi.

I linia leczenia (BRAF(-))

Porównanie niwolumabu z dakarbazyną w badaniu Robert 2014 wykazało IS różnice na korzyść niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego. IS przewagę niwolumabu zaobserwowano także w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi całkowitej.

Nie wykazano IS różnic między interwencjami w zakresie redukcji wielkości guza o $\geq 30\%$ u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby.

Szczegółowe wyniki porównania niwolumabu i dakarbazyny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DTIC w I linii leczenia – wskaźniki przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji

Punkt końcowy	Badanie	% (95% CI)		HR (95% CI)
		NIVO (N=210)	DTIC (N=208)	
OS	Robert 2014	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)	0,42 (95% CI: 0,30; 0,59)
PFS		bd*	bd*	0,43 (0,34; 0,56)

*w analizie wnioskodawcy błędnie przedstawiono odsetki pacjentów, którzy zmarli lub u których nastąpiła progresja

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DTIC w I linii leczenia – mediana przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (95% CI)		Różnica (95% CI)
		NIVO (N=210)	DTIC (N=208)	
OS [miesiące]	Robert 2014	n/o	10,8 (9,3; 12,1)	-
PFS [miesiące]		5,1 (3,5; 10,8)	2,2 (2,1; 24)	2,9 (bd)

n/o – nie osiągnięto

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DTIC w I linii leczenia - pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		NIVO	DTIC	
ORR	Robert 2014	84/210 (40)	29/208 (13,9)	4,11 (2,49; 6,90)
Całkowita odpowiedź na leczenie		16/210 (7,6)	2/208 (1,0)	8,49 (1,93; 37,43)
Redukcja wielkości guza \geq 30% u pacjentów z progresją		17/54 (32)	8/49 (16)	2,35 (0,84; 7,03)

I linia leczenia (BRAf(+)) – porównanie pośrednie NIVO vs WEM

Dla porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem przedstawiono wyniki w zależności od źródła danych dla ramienia wemurafenibu – publikacji Chapman 2011, w której przedstawiono wyniki analizy przejściowej, tj. z wcześniejszą datą odcięcia danych, oraz publikacji McArthur 2014, uwzględniającej dłuższy czas obserwacji w tym samym badaniu, lecz także wyniki uzyskane po zmianie protokołu i przejściu przez część pacjentów z ramienia wemurafenibu do ramienia dakarbazyny. W niniejszej AWA dla publikacji McArthur 2014 uwzględniono dane dotyczące przeżycia ogółem i bez progresji, w których wyniki pacjentów były cenzorowane w momencie zmiany terapii.

Porównanie pośrednie NIVO vs WEM wykazało w zależności od uwzględnionej publikacji IS różnicę na korzyść niwolumabu lub brak IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Pod względem przeżycia bez progresji choroby wykazano IS różnicę na niekorzyść niwolumabu lub brak IS różnic między interwencjami.

Ponadto stwierdzono IS różnicę na korzyść niwolumabu w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie, lecz nie zostały wykazane różnice dla odpowiedzi całkowitej.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs WEM w zakresie przeżycia całkowitego i bez progresji

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (HR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs WEM (HR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	WEM vs DTIC	
OS	Robert 2014; Chapman 2011/BRIM-3	0,42 (0,30; 0,59)	0,37 (0,26; 0,55)	1,14 (0,69; 1,88)
	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3 (wyn ki cenzorowane przy zmianie leczenia)	0,42 (0,30; 0,59)	0,70 (0,57; 0,87)	0,60 (0,40; 0,89)

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (HR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs WEM (HR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	WEM vs DTIC	
PFS	Robert 2014; Chapman 2011/BRIM-3	0,43 (0,34; 0,56)	0,26 (0,20; 0,33)	1,65 (1,16; 2,36)
	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3 (wyn ki cenzorowane przy zmianie leczenia)	0,43 (0,34; 0,56)	0,38 (0,32; 0,46)	1,13 (0,83; 1,54)

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs WEM - pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs WEM (OR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	WEM vs DTIC	
ORR	Robert 2014; Chapman 2011/BRIM-3	4,11 (2,49; 6,90)	16,26 (8,42; 3,68)	0,25 (0,13; 0,49)
	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3	4,11 (2,49; 6,90)	14,11 (8,97; 22,61)	0,29 (0,15; 0,58)
Całkowita odpowiedź na leczenie	Robert 2014; Chapman 2011/BRIM-3	8,49 (1,93; 37,43)	7,46 (0,46; 119,60)	1,14 (0,05; 26,59)
	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3	8,49 (1,93; 37,43)	4,99 (1,68; 14,83)	1,70 (0,27; 10,71)

I linia leczenia (BRAF(+)) – porównanie pośrednie NIVO vs DBF

W porównaniu pośrednim niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono wyniki w zależności od uwzględnionych danych dla ramienia dabrafenibu – pochodzących z analizy głównej lub z analizy wyników uzyskanych w wydłużonym okresie obserwacji. Odnotowano IS różnice na korzyść niwolumabu w przeżyciu całkowitym przy przedłużonym okresie obserwacji w ramieniu DBF, natomiast nie uzyskano IS różnic między grupami przy wykorzystaniu danych z analizy głównej.

W zakresie pozostałych punktów końcowych odnotowano IS różnice na niekorzyść niwolumabu w zakresie odpowiedzi na leczenie ogółem przy wykorzystaniu danych z wcześniejszego ich odcięcia, natomiast różnice między grupami nie były IS w przypadku późniejszego odcięcia danych. Nie odnotowano IS różnic w zakresie przeżycia bez progresji i uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DBF w zakresie przeżycia całkowitego i bez progresji

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (HR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs DBF (HR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	DBF vs DTIC	
OS	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (analiza główna)	0,42 (0,30; 0,59)	0,61 (0,25; 1,48)	0,69 (0,27; 1,78)
	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (przedłużony okres obserwacji)	0,42 (0,30; 0,59)	0,76 (0,48; 1,21)	0,55 (0,31; 0,98)
PFS	Robert 2014; 2012/BREAK-3 (analiza główna)	0,43 (0,34; 0,56)	0,35 (0,20; 0,61)	1,23 (0,67; 2,26)
	Robert 2014; 2012/BREAK-3 (przedłużony okres obserwacji)	0,43 (0,34; 0,56)	0,37 (0,23; 0,57)	1,23 (0,69; 2,19)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności NIVO vs DBF - pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))	Wynik metaanalizy NIVO vs DBF (OR (95% CI))
---------------	---------	---------------------------------------	---

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs DBF (OR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	DBF vs DTIC	
ORR	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (analiza główna)	4,11 (2,49; 6,90)	14,59 (5,09; 41,80)	0,28 (0,09; 0,91)
	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (przedłużony okres obserwacji)	4,11 (2,49; 6,90)	4,57 (2,39; 8,75)	0,90 (0,34; 2,05)
Całkowita odpowiedź na leczenie	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (analiza główna)	8,49 (1,93; 37,43)	2,06 (0,24; 17,41)	4,12 (0,31; 55,77)

II linia leczenia

Dla wyników dotyczących skuteczności niwolumabu i ipilimumabu w II linii leczenia nie przeprowadzono porównawczej analizy statystycznej. Tym samym przedstawiono w poniższych tabelach wyniki stanowią jedynie zestawienie wyników dla pojedynczych ramion różnych badań klinicznych i nie są podstawą do wnioskowania o różnicach między interwencjami. Przedstawione wyniki metaanalizy stanowią agregację wyników z ramion niwolumabu lub ipilimumabu z różnych badań.

Tabela 21. Zestawienie wyników NIVO oraz IPI - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Liczba pacjentów w uwzględnionym ramieniu	Mediana (95% CI) [miesiące]	Wynik metaanalizy (mediana (95% CI))
OS	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	272	15,47 (12,39; n/o)	15,64 (13,83; 17,45)
		Topalian 2012_2014/ CA 209-003	17	20,3 (7,2; n/o)	
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	137	10,1 (8,0; 13,8)	9,52 (8,23; 10,81)
		Wolchok 2010/ CA184-022	72	8,7 (6,9; 12,1)	
PFS	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	122	4,67 (2,33; 6,51)	
		Topalian 2012_2014/ CA 209-003	17	9,7 (1,8; 16,4)	
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	137	2,86 (2,76; 3,02)	
Czas do wystąpienia ORR	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	38*	2,1 (1,6; 7,4)*	-
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	137	Średnia (95% CI): 3,18 (2,75; 3,60)	
Czas trwania ORR	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	38*	n/o (1,4+; 10,0+)*	
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	137	Mediana (zakres), tyg. 75 (40,1+; 115,4+)	

*punkt końcowy oceniano u pacjentów, u których wystąpiła ORR

Tabela 22. Zestawienie wyników NIVO oraz IPI - zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)	Wynik metaanalizy (proporcja (95% CI))
ORR	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	38/122 (31,1)	**
		Topalian 2012_2014/ CA 209-003	7/17 (41,2)	0,41 (0,18; 0,67)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)	Wynik metaanalizy (proporcja (95% CI))
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	15/137 (10,9)	0,08 (0,03; 0,16)
		Wolchok 2010/ CA184-022	3/72 (4,2)	
Całkowita odpowiedź	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	4/120 (3,3)	-
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	2/137 (1,5)	
		Wolchok 2010/ CA184-022	0/72 (0,0)	

*punkt końcowy oceniano u pacjentów, u których wystąpiła ORR

**nie przeprowadzono metaanalizy z uwagi na zawężoną populację w badaniu Weber 2015

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

NIVO vs DTIC – porównanie bezpośrednie

W porównaniu NIVO vs DTIC nie obserwowano IS różnic między obiema interwencjami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, czy utraty pacjentów związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIVO vs DTIC w I linii leczenia

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		NIVO	DTIC	
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, stopień I-IV	Robert 2014	14/206 (6,8)	24/205 (11,7)	0,55 (0,25; 1,15)
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, stopień III-IV		12/206 (5,8)	19/205 (9,3)	0,61 (0,26; 1,36)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, stopień I-IV		64/206 (31,1)	78/205 (38,0)	0,73 (0,48; 1,13)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, stopień III-IV		43/206 (20,9)	54/205 (26,3)	0,74 (0,45; 1,20)
Zdarzenia niepożądane ogółem, I-IV stopień		192/206 (93,2)	194/205 (94,6)	0,78 (0,34; 1,76)
Zdarzenia niepożądane ogółem, III-IV stopień		70/206 (34,0)	78/205 (38,0)	0,84 (0,56; 1,25)

Ponadto w publikacji Robert 2014 podano jedynie informację o najczęściej występujących (u więcej niż 10% pacjentów) zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie NIVO były to kolejno: zmęczenie, świąd, nudności, biegunka, wysypka, bielactwo, zaparcia, astenia; natomiast w grupie DTIC: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zaparcia, astenia, neutropenia i trombocytopenia.

NIVO vs WEM – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie NIVO vs WEM wykazało IS mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych niwolumabem.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIVO vs WEM w I linii leczenia (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs WEM (OR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	WEM vs DTIC	
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3	0,55 (0,25; 1,15)	1,15 (0,44; 3,15)	0,48 (0,14; 1,67)

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs WEM (OR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	WEM vs DTIC	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3	0,73 (0,48; 1,13)	2,64 (1,76; 3,40)	0,29 (0,16; 0,52)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Robert 2014; McArthur 2014/ BRIM-3	0,78 (0,34; 1,76)	3,74 (1,79; 7,81)	0,21 (0,07; 0,63)

NIVO vs DBF – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie NIVO vs DBF nie wykazało IS różnic między tymi interwencjami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIVO vs DBF w I linii leczenia (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Badanie	Wynik badań pierwotnych (OR (95% CI))		Wynik metaanalizy NIVO vs DBF (OR (95% CI))
		NIVO vs DTIC	DBF vs DTIC	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (analiza główna)	0,73 (0,48; 1,13)	1,46 (0,74; 2,86)	0,50 (0,23; 1,11)
	Robert 2014; Hauschild 2012/BREAK-3 (analiza przedłużona)	0,73 (0,48; 1,13)	1,38 (0,71; 2,72)	0,53 (0,24; 1,17)

NIVO i IPI – zestawienie wyników

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niwolumabu i ipilimumabu z różnych badań. Nie przeprowadzono porównawczej analizy statystycznej tych wyników i nie należy wnioskować na ich podstawie na temat różnic między interwencjami. Wynik metaanalizy stanowi jedynie agregację wyników dla danej interwencji z różnych badań.

Tabela 26. Wyniki bezpieczeństwa NIVO i IPI (zestawienie)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	n/N (%)	Wynik metaanalizy (proporcja (95% CI))
Zgony ogółem	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	67/268 (25,0)	0,11 (0,003; 0,45)
		Topalian 2012_2014/ CA 209-003	0/17 (0,0)	
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	100/131 (73,0)	0,32 (0,09; 1,00)
		Wolchok 2010/ CA184-022	1/71 (1,4)	
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	25/268 (9,3)	0,09 (0,06; 0,13)
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	17/131 (13,0)	0,12 (0,08; 0,17)
		Wolchok 2010/ CA184-022	7/71 (9,9)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	NIVO	Weber 2015/ Check Mate037	255/268 (95,1)	0,95 (0,92; 0,97)
		Topalian 2012_2014/ CA 209-003	15/17 (88,2)	
	IPI	Hodi 2010/ CA184-002	127/131 (96,0)	0,97 (0,92; 0,99)

Porównanie NIVO vs IPI w I linii leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki badania RCT Larkin 2015, porównującego bezpośrednio niwolumab z ipilimumabem w I linii leczenia. W tej grupie pacjentów odnotowano IS rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia w grupie NIVO, a także mniejszą utratę pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; nie wystąpiły natomiast IS różnice pod względem występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, niezależnie od ich stopnia. Interpretując te wyniki należy jednak mieć na uwadze, że populacja w badaniu Larkin 2015 jest niezgodna z kryteriami dla stosowania IPI obowiązującymi w Polsce.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa NIVO vs IPI w I linii leczenia

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		NIVO	IPI	
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, stopień I-IV	Larkin 2015	24/313 (7,7)	46/311 (14,8)	0,48 (0,28; 0,81)
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, stopień III-IV		16/313 (5,1)	41/311 (13,2)	0,35 (0,19; 0,65)
Zdarzenia niepożądane ogółem, I-IV stopień		311/313 (99,4)	308/311 (99,0)	1,51 (0,26; 8,74)*
Zdarzenia niepożądane ogółem, III-IV stopień		136/313 (43,45)	173/311 (55,6)	0,61 (0,45; 0,84)

*Peto OR

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Opdivo

Według informacji zawartych w ChPL Opdivo do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) przy stosowaniu tego leku należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT i AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą natomiast: zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszności, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, neutropenia.

Leczenie niwolumabem jest związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Należy stale monitorować pacjentów, ponieważ niniejsze zdarzenia niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia niwolumabem lub po jego zakończeniu. W przypadku zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zdarzenia niepożądane należy wstrzymać podawanie leku oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami, w celu leczenia zdarzenia niepożądane, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia działania niepożądane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować leczenie profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym

Informacje na stronach URPL, EMA i FDA

Wnioskodawca przedstawił informację pochodzące z dokumentu EPAR na stronie EMA: [...] *najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem należały: zmęczenie, świąd, nudności, biegunka, wysypka. Leczenie niwolumabem związane jest z immunologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z mechanizmem działania leku takimi jak: endokrynopatia, biegunka/ zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, zapalenie nerek oraz wysypka. Należy podkreślić, iż immunologiczne zdarzenia niepożądane związane z działaniem leku nie są w pełni zbadane. Tak więc, działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rekomenduje dalszą ocenę immunogenności i wpływu mechanizmu działania niwolumabu na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii.*

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych komunikatów na temat bezpieczeństwa Opdivo na stronach URPL, EMA czy FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo, jednak ma poważne ograniczenia wynikające z braku badań porównujących bezpośrednio niwolumab z wemurafenibem, dabrafenibem i ipilimumabem w analizowanej populacji. Brak ten wynika między innymi z zawężenia możliwości stosowania tych substancji do określonych linii leczenia w warunkach polskich, odmiennie niż w światowych wytycznych praktyki klinicznej. Z tego względu odnalezienie badań na populacji odzwierciedlającej dokładnie warunki polskie jest utrudnione. Jedynie analiza skuteczności ocenianej technologii względem dakarbazyny została dokonana na podstawie badania randomizowanego bezpośrednio porównującego obie interwencje, przerwane jednak przedwcześnie i cechujące się krótkim okresem obserwacji, co obniża jego wiarygodność. To samo badanie stanowiło też podstawę porównań pośrednich z wemurafenibem i dabrafenibem. Największe wątpliwości w przypadku porównań pośrednich może jednak budzić różna populacja po stronie niwolumabu i komparatorów – pacjenci bez mutacji genu BRAF w przypadku badania po stronie ocenianej technologii i pacjenci z mutacją w obrębie tego genu w badaniach po stronie wemurafenibu i dabrafenibu. Mając to na uwadze, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości prognostycznej tej mutacji u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz jej wartości predykcyjnej przy stosowaniu terapii niwolumabem i wspólnym komparatorem – dakarbazyną. Przytoczone dowody w większości nie wykazują istotnych statystycznie różnic między wynikami pacjentów z mutacją BRAF i bez tej mutacji, jednak w przypadku oceny wartości prognostycznej uzyskana wartość p była bardzo bliska progu istotności statystycznej, zaś wiarygodność uzyskanych wyników była ograniczona w związku z brakiem kontroli potencjalnie istotnych czynników zakłócających. Z tego względu wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze powyższe ograniczenie.

Z uwagi na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego niwolumabu z ipilimumabem w II linii leczenia, zestawiono jedynie wyniki z pojedynczych ramion różnych badań dla obu substancji. Tego rodzaju zestawienie nie pozwala na wyciągnięcie żadnych wiarygodnych wniosków na temat różnic między interwencjami. Odnaleziono jedynie wstępne wyniki wciąż trwającego badania randomizowanego Larkin 2015 porównującego obie substancje w I linii leczenia, które zostało przedstawione w ramach analizy bezpieczeństwa. W zakresie skuteczności klinicznej w badaniu tym wykazano IS dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie niwolumabu (mediana PFS NIVO vs IPI: 6,9 vs 2,9 miesiąca; HR: 0,57, 99,5% CI: 0,31; 0,57), ocena przeżycia ogółem nie była natomiast możliwa ze względu na krótki czas obserwacji.

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które odpowiadałyby celowi niniejszej analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania niwolumabu w leczeniu chorych na czerniaka skóry w ramach wnioskowanego programu lekowego

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę efektywności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest podawany dożylnie niwolumab (NIVO, lek Opdivo) stosowany zgodnie z ChPL, tj. w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Lek ten dostępny jest w dwóch prezentacjach, zawierających 4 ml lub 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (0,01 g/ml).

Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (rozdział 14.1 AE wnioskodawcy) przyjęto, że po niepowodzeniu terapii niwolumabem w drugiej linii leczenia, u pacjentów z BRAF(-) stosowane są dakarbazyna (68%), paklitaksel + karboplatyna (6%) lub leczenie wspomagające (26%), a u pacjentów z BRAF(+) dakarbazyna (55%), paklitaksel + karboplatyna (20%), cisplatyna + dakarbazyna + winblastyna (5%) lub leczenie wspomagające (20%).

Komparatorami są, w zależności od linii leczenia i obecności mutacji BRAF:

- dakarbazyna (DTIC) - w 1 linii leczenia pacjentów z BRAF(-), tj. z wykluczoną obecnością mutacji BRAF V600. Dawkę (1000 mg/m², co 3 tygodnie) określono na podstawie badań klinicznych.

Przyjęto, że po niepowodzeniu terapii dakarbazyną stosowany jest ipilimumab (54%), karboplatyna + paklitaksel (22%) lub leczenie wspomagające (24%).

- wemurafenib (WEM) - w 1 linii leczenia pacjentów z BRAF(+), tj. z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600. Dawkowanie wemurafenibu zgodne z aktualnym programem lekowym „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” tzn. 1 920 mg na dobę, podawane codziennie.

W tej populacji dodatkowo przeprowadzono porównanie z dabrafenibem (DBF) oraz z komparatorem uśrednionym, tj. (wemurafenib i dakarbazyna). W każdym z ww. przypadków przyjęto, że po niepowodzeniu terapii pierwszej linii stosowany jest ipilimumab (38%), dakarbazyna (28%) lub leczenie wspomagające (34%).

- ipilimumab – w 2 linii leczenia, niezależnie od statusu BRAF. Dawkowanie zgodne z zapisami obecnego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” tzn. zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie. Przyjęto, że po niepowodzeniu terapii ipilimumabem stosowane jest leczenie paliatywne.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), która z uwagi na brak udziału w kosztach pacjenta jest tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

30-letni, który w rozważanej populacji chorych może być uznany za horyzont dożywotni.

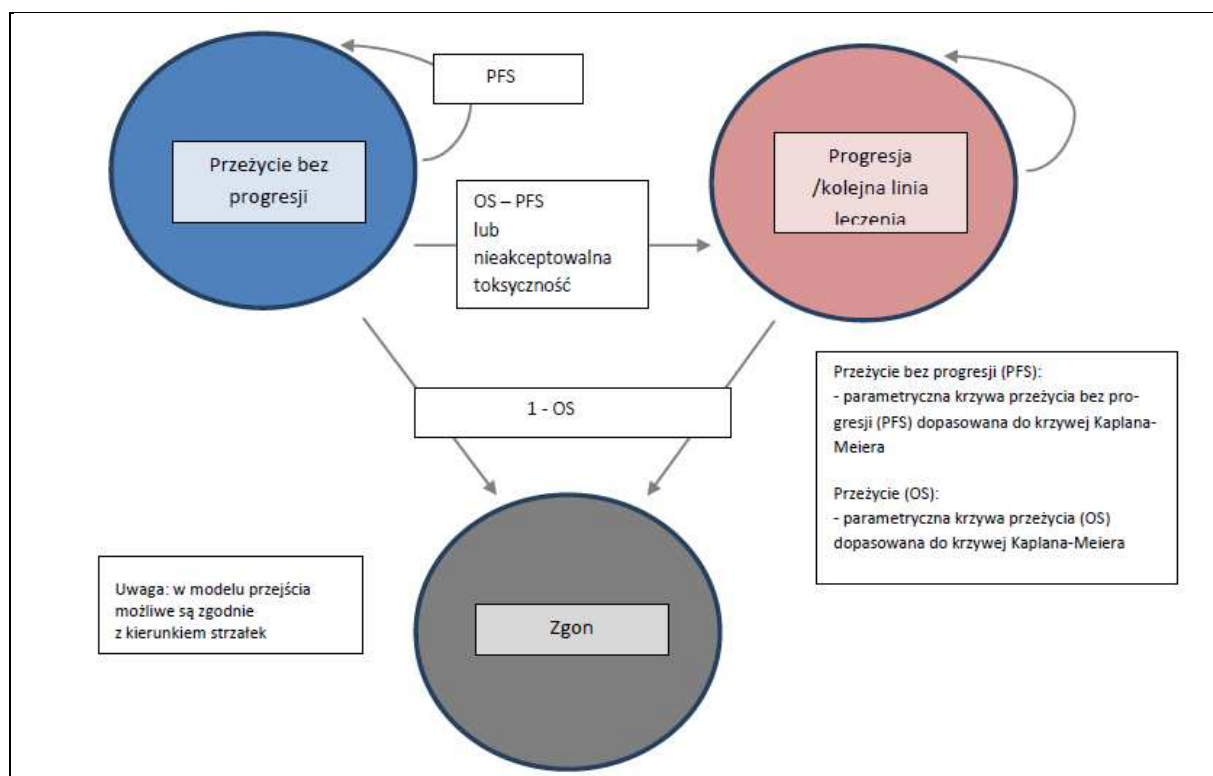
Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnym) w cyklach o długości 1 miesiąc. W wykonanym za pomocą programu MS Excel modelu uwzględniono trzy stany kliniczne: przeżycie bez progresji (PFS), progresja (PPS) oraz zgon. Schemat przedstawiono poniżej.

Schemat 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Stanem początkowym jest przeżycie bez progresji, w którym pacjent leczony jest schematem z pierwszej linii leczenia. Od momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności pacjent przechodzi do stanu progresja, w którym w kolejnych cyklach może pozostać lub przemieścić się do stanu zgon. W stanie progresja pacjent leczony jest kolejną linią leczenia, ale ewentualna odpowiedź na leczenie drugiej linii nie jest w modelu uwzględniona.

Komentarz analityków AOTMiT: Drugą linią leczenia w ramieniu komparatora (dakarbazyna, wemurafenib, dabrafenib) jest ipilimumab, który charakteryzuje się stosunkowo wysokim kosztem. Model uwzględnia jego koszt, ale nie uwzględnia jego skuteczności. Podejście takie zawyża relację kosztów do efektów w ramieniu komparatora, co wpływa na zaniżenie wartości ICUR.

W ramach analizy porównawczej z IPI przyjęto, że pacjenci w stanie PFS leczeni są drugą linią leczenia, tj. niwolumabem lub ipilimumabem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystykę pacjentów określono na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania klinicznego CA209-066². Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji obliczono w oparciu o krzywe OS oraz PFS (dla całej populacji z badania). Prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności przyjęto w oparciu o wyniki raportowane w badaniach klinicznych.

- Pacjenci uprzednio nieleczeni (porównania w ramach 1 linii leczenia)

² RCT III fazy porównujące NIVO vs. DTIC u pacjentów wcześniej nieleczonych [Robert 2014]

Wyniki (OS i PFS) dla porównania NIVO vs. DTIC zaczerpnięto z badań CA209-066 (krzywa KM dla pierwszych 16 miesięcy) oraz CA209-003³ (krzywa KM dla dalszego okresu). Uwzględnienie danych z badania CA209-003, z uwagi na fakt, że uczestniczyli w nim pacjenci wcześniej leczeni (a więc w bardziej zaawansowanym stadium choroby), uznano za podejście konserwatywne, na co wskazują wykresy przedstawione w rozdziałach 14.7.3-14.7.4 AE wnioskodawcy. Wyniki ekstrapolowano poza horyzont badania za pomocą krzywych parametrycznych: log-logistycznej – OS dla NIVO, Weibulla – OS dla DTIC, log-normalnej - PFS dla NIVO, log-logistycznej – PFS dla DTIC. Uzasadnienie wyboru ww. krzywych zawarte jest w rozdziałach 14.7.2 i 14.7.3 AE wnioskodawcy.

Wyniki dla skuteczności klinicznej NIVO vs. WEM określono na podstawie porównania pośredniego przez dakarbazynę, tj. badań CA209-066 oraz BRIM-3, a wyniki dla NIVO vs. DAB na podstawie porównania pośredniego wyników z badań CA209-066 oraz BREAK-3. Dopasowanie krzywych PFS dla wemurafenibu i dabrafenibu przeprowadzono analogicznie jak dla niwolumabu (log-normalna). W przypadku krzywych OS w krzywej log-logistycznej (jak dla NIVO) uwzględniono dodatkowo medianę dla wemurafenibu i dabrafenibu, co szerzej opisano w rozdział 5.4.2 i 5.4.3 AE wnioskodawcy.

Dla porównania z dakarbazyną uwzględniono zdarzenia niepożądane w st. III i IV, które wystąpiły u więcej niż 1% pacjentów, tj. trombocytopenię (4,9%) i neutropenię (4,4%) w ramieniu dakarbazyny przyjmując zerową wartość dla niwolumabu. W przypadku WEM i DAB konserwatywnie przyjęto, że odsetki występowania działań niepożądanych są takie same jak dla NIVO, tj. 0%.

- Pacjenci uprzednio leczeni (porównanie z IPI w ramach 2 linii leczenia)

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIVO i IPI w II linii leczenia oraz stwierdzono, że porównanie pośrednie dla tej linii leczenia nie jest możliwe do przeprowadzenia. Analizę oparto na wynikach badań CA209-003 i CA209-037 (NIVO) oraz CA184-002 oraz CA184-022 (IPI), które dotyczyły populacji pacjentów uprzednio leczonych. Dla niwolumabu przedstawiono dopasowanie parametryczne OS i PFS za pomocą krzywych log-normalnych, a dla ipilimumabu – log-logistycznych. Sposób oszacowania OS i PFS dla niwolumabu i ipilimumabu opisano szczegółowo w rozdziale 6.4 AE wnioskodawcy. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych co można uznać za założenie konserwatywne, gdyż odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony (94,7% NIVO vs. 96,0% IPI), a odsetek działań niepożądanych w st. III/IV w ramieniu IPI był wyższy (46% vs. 34%).

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty:

- niwolumabu ([redacted]);
- leków aktualnie stosowanych w ramach programów lekowych: dabrafenib (3,85 zł/mg), ipilimumab (387,31 zł/mg), wemurafenib (0,70 zł/mg);
- leków aktualnie stosowanych w ramach chemioterapii: dakarbazyna (0,16 zł/mg), karboplatyna (0,28 zł/mg), paklitaksel (1,06 zł/mg);
- podania leków;
- badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- leczenia zdarzeń niepożądanych (trombocytopenii i neutropenii z powodu stosowania DTIC)
- opieki paliatywnej.

Compliance przyjęto na poziomie 100%. Koszty zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 5.6 oraz 6.6 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowego bazującego na populacji z badania CA209-066 (1 linia) oraz CA209-037 (2 linia). Te wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D dane nie były opublikowane – zostały dostarczone przez wnioskodawcę. Wykorzystane

³ Badanie 1 fazy w którym oceniano związane ze stosowaniem niwolumabu OS i bezpieczeństwo u pacjentów uprzednio leczonych; horyzont obserwacji 57 m-cy [Topalian 2013]

w analizie głównej wartości użyteczności stanów w modelu dla porównania w pierwszej linii leczenia to: 0,802 (stan PFS dla NIVO), 0,733 (stan PFS dla DTIC) oraz 0,728 (PPS dla obu ramion). Różnica pomiędzy wartościami użyteczności dla niwolumabu i dakarbazyny może wynikać z większej częstości występowania działań niepożądanych po stronie DTIC. Dodatkowo uwzględniono redukcję użyteczności o 0,0223 w ciągu ostatnich 29 dni życia. Dla porównania w drugiej linii leczenia uwzględniono takie same wartości użyteczności NIVO i IPI, tj. 0,722 w stanie PFS oraz 0,672 w stanie PPS. Uwzględniony dla tego porównania spadek użyteczności w okresie ostatnich 29 dni życia to 0,024.

W analizie wrażliwości przyjęto zakresy odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności, które zestawiono w tabelach 21 oraz 27 AE wnioskodawcy. Szczegóły oszacowań użyteczności opisano w rozdziałach 5.8 i 6.8 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla I linii leczenia

Parametr	Pacjenci z BRAF(-)		Pacjenci z BRAF(+)	
	Niwolumab*	Dakarbazyna	Niwolumab*	Wemurafenib
Koszt leczenia [zł] z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia [zł] bez RSS	██████████		██████████	
Koszt inkrementalny [zł] z RSS	██████████		██████████	
Koszt inkrementalny [zł] bez RSS	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████		██████████	
ICUR [zł/QALY] z RSS	██████████		dominacja niwolumabu	
ICUR [zł/QALY] bez RSS	208 225		dominacja niwolumabu	

*różnica pomiędzy wynikami dla BRAF(+) i BRAF(-) dotyczy jedynie kosztów kolejnych linii leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce dakarbazyny w pierwszej linii leczenia czerniaka pacjentów z BRAF(-) jest droższe i skuteczniejsze - oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS oraz **208 225 zł/QALY** bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się **powyżej** progu opłacalności, wynoszącego aktualnie 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji. Porównanie z wemurafenibem w leczeniu pacjentów z BRAF(+) wskazało na **dominację niwolumabu**, tj. mniejsze koszty i wyższą skuteczność niwolumabu.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównania z dabrafenibem w populacji pacjentów z BRAF(+) oraz z komparatorem uśrednionym (ważony udziałami wemurafenibu: 40,5% oraz dakarbazyny: 59,5%) w obu populacjach łącznie. Porównanie z dabrafenibem wskazało na dominację niwolumabu, zarówno w wariancie z jak i bez RSS. Porównanie z komparatorem uśrednionym wskazało na ICUR w wysokości ██████████ przy uwzględnieniu RSS oraz 102 815 zł/QALY przy braku jego uwzględnienia. Obie wartości są poniżej aktualnego progu efektywności kosztowej.

W dwóch dodatkowych wariantach przedstawiono wyniki przy zmodyfikowanych założeniach dotyczących projektu programu lekowego. Przy założeniu kosztu badań diagnostycznych na poziomie kosztu badań z programu dla wemurafenibu wartość ICUR dla porównania z dakarbazyną wyniosła ██████████, a z komparatorem uśrednionym ██████████ (wariant z RSS). W przypadku przyjęcia własnych oszacowań kosztów badań diagnostycznych wartości te, uwzględniając RSS wynoszą ██████████ dla porównania z dakarbazyną oraz ██████████ dla porównania z uśrednionym komparatorem. Dla pozostałych porównań

wykazano dominację niwolumabu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach 10.2 i 10.3 AE wnioskodawcy.

Wyniki dla porównania z IPI w drugiej linii leczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej dla II linii leczenia

Parametr	niwolumab	ipilimumab
Koszt leczenia [zł] z RSS	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [zł] bez RSS	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł] – z RSS	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł] – bez RSS	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY] z RSS	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY] bez RSS	54 543	

Oszacowanie wnioskodawcy pokazuje, że niwolumab generuje wyższe wydatki i wyższy efekt zdrowotny dla pacjenta. Wartość ICUR uwzględniająca zaproponowany RSS wynosi [redacted], a nieuwzględniająca RSS: 54 543 zł/QALY. Obie wartości są niższe niż aktualny próg opłacalności kosztowej, co wskazuje na efektywność kosztową NIVO względem IPI.

Podobnie jak dla wariantów dotyczących pierwszej linii leczenia, przedstawiono dodatkowo 2 warianty uwzględniające alternatywne koszty badań diagnostycznych w proponowanym programie lekowym (na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu oraz w oparciu o oszacowania własne). Ich wyniki są zbliżone do wyników wariantu podstawowego, tzn. ICUR wynoszą odpowiednio [redacted] w wariacie z RSS lub 54 965 zł/QALY i 54 548 zł/QALY w wariacie bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy cenę progową leku Opdivo dla porównania z dakarbazyną (1 linia leczenia, pacjenci bez mutacji BRAF) obliczono w odniesieniu się ustawowego progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALY). Wskazane przez wnioskodawcę wartości (40 mg: 5 684,79 zł; 100 mg: 14 212,01 zł – wariant bez RSS) nie są obliczone poprawnie, gdyż są wyższe od wnioskowanych cen pomimo wartości ICUR przekraczającej ustawowy próg opłacalności kosztowej. Poniższa tabela przedstawia skorygowane przez analityków AOTMiT wartości.

Tabela 30. Cena progowa leku Opdivo [1 linia leczenia, populacja BRAF(-)] - wg analityków AOTMiT

Progowa CZN Opdivo	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Opakowanie 40 mg	[redacted]	1 635,93
Opakowanie 100 mg	[redacted]	4 089,84

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 635,93 zł ([redacted] uwzględniając zawarty RSS) dla opakowania 40 mg oraz 4 089,84 zł ([redacted] uwzględniając RSS) dla opakowania 100 mg. W obu wariantach (z i bez RSS) oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁴ 125 955 zł/QALY

Zdaniem analityków AOTMiT, dla pozostałych subpopulacji (pacjentów stosujących niwolumab w 2 linii leczenia oraz pacjentów z mutacją genu BRAF w 1 linii leczenia) zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji (brak RCT wykazującego wyższość NIVO nad WEM w pierwszej linii leczenia oraz brak badania RCT wykazującego wyższość NIVO nad IPI w drugiej linii leczenia. W ramach uzupełnienia analizy nadesłanego w odpowiedzi na pismo o niespełnianiu wymagań minimalnych (znak pisma: PLR.4600.2457.4.2015.DD) przedstawiono ceny progowe leku Opdivo obliczone w sposób wskazany w § 6 pkt 6 ust. 3 rozporządzeniu MZ ws. wymagań minimalnych (zrównanie ilorazów kosztów/efektów porównywanych interwencji).

Tabela 31. Cena zbytu netto leku Opdivo obliczona zgodnie z art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji.

Populacja	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
1 linia leczenia: BRAF(+) (por. z wemurafenibem)	[REDACTED]	40 mg: 4 839,31 zł 100 mg: 12 098,29 zł
2 linia leczenia (por. z ipilimumabem)	[REDACTED]	40 mg: 3 208,61 zł 100 mg: 8 021,55 zł

Dla pacjentów z BRAF(+) leczonych niwolumabem w 1 linii leczenia wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Opdivo, przy której wartość CUR nie jest wyższa od CUR refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. wemurafenibu, wynosi – w przypadku uwzględnienia RSS [REDACTED] a bez uwzględnienia RSS 4 839,31 zł za opakowanie 40 mg oraz 12 098,29 za opakowanie 100 mg.

W przypadku pacjentów leczonych niwolumabem w drugiej linii wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Opdivo, przy której CUR jego stosowania nie jest wyższy od CUR ipilimumabu wynosi w przypadku uwzględnienia RSS [REDACTED] za opakowanie 40 mg i [REDACTED] za opakowanie 100 mg, a bez uwzględnienia RSS 3 208,61 zł za opakowanie 40 mg oraz 8 021,55 za opakowanie 100 mg. Przedstawione powyżej ceny progowe są wyższe od cen wskazanych we wniosku.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne założenia dotyczące m.in. różnych sposobów modelowania skuteczności klinicznej (OS, PFS) leków, kosztów, użyteczności, dyskontowania, sekwencji podawanych leków, czasu ich podawania oraz parametrów wejściowych pacjentów (wiek, odsetek płci, masa i powierzchnia ciała). Testowane warianty są wyszczególnione w AE wnioskodawcy na str. 79 (1 linia) oraz str. 120 (2 linia).

W przypadku porównania z dakarbazyną (wariant z RSS), tj. populacji BRAF(-), dla 2 wariantów (z 32 testowanych) wykazano użyteczność kosztową niwolumabu: modelowanie PFS i OS dla niwolumabu za pomocą krzywej parametrycznej dla dakarbazyny skorygowanej o hazard względny z badania CA209-066 oraz uwzględnienie czasu podawania NIVO na poziomie 96 tygodni (czas podawania w badaniu CA209-003). W pozostałych 30 wariantach niwolumab pozostał nieefektywny kosztowo w porównaniu do dakarbazyny.

Komentarz analityków AOTMiT: W analizie wnioskodawcy napisano, że zmiana wnioskowania o efektywności kosztowej niwolumabu względem dakarbazyny zachodzi nie dla dwóch, lecz dla pięciu wariantów. Rozbieżność ta wynika prawdopodobnie z odniesienia do progu opłacalności względem wartości ICER, a nie ICUR w analizie wnioskodawcy, co zdaniem analityków AOTMiT nie jest podejściem prawidłowym. Komunikat Prezesa Agencji z 4 listopada 2015 r. mówi o wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, dlatego przy odnoszeniu się do tego progu zasadne byłoby przyrównywanie wartości ICUR, a nie ICER.

W przypadku porównania z wemurafenibem jak również z dabrafenibem wszystkie warianty wskazały na opłacalność stosowania niwolumabu (dominacja lub efektywność kosztowa). Również wszystkie warianty analizy wrażliwości dla porównania z ipilimumabem w II linii leczenia wskazują na wartość ICUR poniżej aktualnego progu użyteczności kosztowej – dotyczy to zarówno wariantów z RSS jak i bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono analizę efektywności kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Z uwagi brak udziału pacjenta w kosztach przedstawienie wyników jedynie z perspektywy NFZ jest zasadne.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Ograniczenia dotyczące zastosowanych w modelu wartości skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Główne zastrzeżenie analityków dotyczące struktury modelu dotyczy nieuwzględnienia efektu ipilimumabu stosowanego w drugiej linii leczenia. Dla wszystkich komparatorów niwolumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia, tj. dla dakarbazyny, wemurafenibu i dabrafenibu przyjęto, że po progresji w ramach drugiej linii leczenia stosowany będzie ipilimumab. Jednakże, model został skonstruowany w ten sposób, że nie uwzględnia odpowiedzi na leczenie w ramach drugiej linii leczenia, tzn. nie uwzględnia skuteczności ipilimumabu. Oznacza to, że w ramieniu komparatora uwzględniony został jedynie koszt, a nie efekt drogiej interwencji, stosowanej w kolejnej linii leczenia, co zaniża efekt zdrowotny komparatora. W ramieniu interwencji również nie uwzględniono skuteczności drugiej linii leczenia, ale jako terapię kolejnej linii leczenia po niwolumabie nie uwzględniono charakteryzującego się stosunkowo wysokim kosztem ipilimumabu, ale tańszą opcję leczenia (chemioterapia, leczenie wspomagające). Wykorzystane w modelu podejście analityczne, które, *de facto*, polega jedynie na dodaniu wysokich kosztów do jednego z ramion jest zdaniem analityków AOTMiT niewłaściwe. Bardziej zasadne byłoby uwzględnienie kosztów ipilimumabu w drugiej linii leczenia również po stronie niwolumabu. Appendix do publikacji *Robert 2015* (Supplement to: Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30) wskazuje, że takie podejście byłoby uzasadnione, gdyż wśród pacjentów, którzy po terapii niwolumabem przystępowali do kolejnej linii leczenia ponad połowa leczona była ipilimumabem. Nie zidentyfikowano również ograniczeń formalnych, które wskazywałyby na niemożliwość stosowania ipilimumabu po niwolumabie. Analitycy AOTMiT uznali, że bardziej wiarygodne byłoby zatem przedstawienie wyników porównania z DTIC i WEM, które nie uwzględniają kosztów terapii 2 linii leczenia, co zostało przedstawione w rozdziale 5.3.4 – Obliczenia własne Agencji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wiele wątpliwości budzi wariant porównujący NIVO z IPI. Brak jest bezpośredniego porównania (RCT) tych leków jako terapii w drugiej linii leczenia, a w analizie wnioskodawcy stwierdzono, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Pomimo braku przedstawienia wiarygodnych dowodów naukowych wykazujących wyższość NIVO nad IPI w modelu obliczono, że stosowanie niwolumabu będzie się wiązało ze znacznym dodatkowym efektem zdrowotnym względem ipilimumabu (0,728 QALYG). Wynik ten należy więc traktować z dużą dozą ostrożności. Wnioskowanie o opłacalności kosztowej bazujące na dowodach naukowych niskiej jakości jest wątpliwe, dlatego w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo wyniki porównania NIVO vs. IPI, w formie analizy koszty-konsekwencje.

Wykorzystane w analizie wartości kosztowe wemurafenibu nie odpowiadają rzeczywistym wartościom ponoszonym przez płatnika. Przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ koszty wemurafenibu (0,70 zł/mg) są wyższe od kosztów obliczonych na podstawie opublikowanych na stronie NFZ komunikatów DGL NFZ dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-sierpień 2015 (0,53 zł/mg). Pozostałe koszty wykorzystane w analizie wnioskodawcy (ipilimumabu, dakarbazyny), są zgodne z wartościami obliczonymi na podstawie komunikatów DGL. W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono koszt wemurafenibu obliczony na podstawie komunikatów DGL.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt wykorzystania w modelu wartości pochodzących z danych nieopublikowanych, co w pewien sposób ogranicza ich wiarygodność.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną (weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych; wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z oceną czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Wnioskodawca wskazał, że nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji, gdyż w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem niwolumabu w ocenianej populacji. Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę, ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją, nie było również możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędy w formułach i odwołaniach użytych w modelu, takie jak nieprawidłowa wartość ceny progowej dla porównania z dakarbazyną. Błąd ten został skorygowany poprzez odniesienie się do innej komórki arkusza, a prawidłowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.2 AWA.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Porównanie z DTIC oraz z WEM (1 linia leczenia)

Z uwagi na ograniczenia opisane w rozdziale 5.3.1, tj. uwzględnienie kosztów leczenia drugiej linii (tj. kosztów ipilimumabu) w ramieniu komparatora bez uwzględnienia jego skuteczności, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uwzględniające jedynie koszty leczenia pierwszej linii. Podejście takie jest pewnym uproszczeniem, aczkolwiek niweluje niekonsekwencje przyjętą w analizie wnioskodawcy, gdzie tylko w ramieniu komparatora uwzględniono wysoki koszt IPI stosowanego w ramach drugiej linii. Wariant ten może być potraktowany jako jeden z wariantów analizy wrażliwości.

Jednocześnie, w obliczeniach Agencji uwzględniono niższy koszt wemurafenibu (0,53 zł/mg zamiast 0,70 zł/mg) obliczony na podstawie komunikatów DGL.

Tabela 33. Wyniki porównania dla 1 linii wg analityków Agencji.

Parametr	Pacjenci z BRAF(-)		Pacjenci z BRAF(+)	
	Niwolumab	Dakarbazyna	Niwolumab	Wemurafenib
Koszt leczenia [zł] z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [zł] bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł] z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł] bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY] z RSS	[redacted]	[redacted]	Dominacja niwolumabu	
ICUR [zł/QALY] bez RSS	269 765		19 531	

Wyniki wariantu, w którym nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia oraz wykorzystano alternatywną cenę wemurafenibu wskazują na wyższą o ok. 30% wartość ICUR dla porównania z dakarbazyną. Dla wariantu bez RSS porównanie z wemurafenibem wskazuje na ICUR w wysokości 19 531 zł/QALY, a z RSS – dominację NIVO. Interpretując wyniki dla porównania z WEM należy zdawać sobie sprawę z jego wysokich kosztów oraz z braku efektywności kosztowej wemurafenibu względem dakarbazyny, na co wskazują dane przedstawione w modelu wnioskodawcy. Porównywanie leku z terapią o nieefektywną kosztowo i wnioskowanie na tej podstawie o efektywności kosztowej budzi poważne zastrzeżenia.

Porównanie z IPI (2 linia leczenia)

Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego skuteczność NIVO z IPI w drugiej linii leczenia oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, uznano, że zasadne jest porównanie kosztów obu terapii bez uwzględnienia efektu zdrowotnego.

Porównując koszty obu terapii należy mieć na uwadze, że czas trwania terapii IPI jest ściśle określony, tj. 4 podania co 3 tygodnie [Program lekowy dla IPI], w przeciwieństwie do czasu terapii niwolumabem, która trwa do podjęcia decyzji lekarza prowadzącego o wyłączeniu pacjenta z programu [program lekowy dla NIVO]. Do obliczeń Agencji przyjęto medianę czasu trwania leczenia z badania CA209-037 [Weber 2015], tj. 5,3 miesiąca, równoważny 11,55 podaniom leku. Uwzględniając schematy dawkowania (3 mg/kg m.c. dla obu leków), średnią masę ciała (72,9 kg) oraz koszty jednostkowe leków ([redacted]; IPI: 387,31 zł/mg) obliczono koszty obu schematów leczenia. Porównano jedynie koszty leków bez uwzględnienia dodatkowych kosztów, takich jak koszty podania/monitorowania leczenia.

Tabela 34. Koszty terapii NIVO* oraz IPI

	NIVO	IPI
Koszt leku [zł]	[redacted]	338 815

*Wariant z RSS

Powyższe wyliczenia wskazują, że koszt terapii niwolumabem generuje mniejszy koszty niż terapia ipilimumabem, choć należy podkreślić, że obliczony koszt terapii NIVO, tj. [redacted] jest wyższy niż koszt wskazany we wniosku refundacyjnym: [redacted]. Obliczony przez analityków AOTMiT wynik bazuje na założeniu, że terapia NIVO nie wpłynie na przeżycie pacjentów – model wnioskodawcy uwzględniający większe przeżycie związane ze stosowaniem NIVO generował również większe koszty związane z dłuższym przyjmowaniem NIVO. Interpretując powyższe wyniki należy pamiętać, że analiza ta jest przedstawia jedynie szacunkowe wartości w celach poglądowych co do kosztów poszczególnych terapii oraz że NIVO porównywany jest z drogą terapią, która może być nieefektywna kosztowo (IPI). Biorąc pod uwagę fakt, że koszt podania to średnio [redacted] a lek powinien być przyjmowany co 2 tygodnie, rzeczywisty koszt terapii niwolumabem w bardzo dużym stopniu zależy od czasu trwania leczenia i w realnej praktyce może być znacznie wyższy.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy wykazała brak efektywności kosztowej niwolumabu względem dakarbazyny [redacted] [redacted] dominację względem wemurafenibu (1 linia leczenia) oraz efektywność kosztową względem ipilimumabu ([redacted] w wariancie z RSS; 2 linia leczenia). Interpretując wyniki analizy należy pamiętać, że – za wyjątkiem dakarbazyny – porównań dokonano z drogimi lub nieefektywnymi-kosztowo terapiami. Wnioskowanie o efektywności kosztowej na podstawie porównania z terapią kosztowo nieefektywną jest wątpliwe.

Zdaniem analityków AOTMiT analiza wnioskodawcy charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Najważniejszym ograniczeniem oceny skuteczności NIVO w leczeniu II linii jest brak wiarygodnych dowodów naukowych (RCT lub porównanie pośrednie) wykazujących wyższość NIVO nad IPI w drugiej linii leczenia. Randomizowane badanie kliniczne zostało przedstawione jedynie dla porównania z dakarbazyną, ale wiarygodność oszacowania ICUR dla tego porównania oraz dla porównania z wemurafenibem podważono z uwagi na budzące wątpliwości uwzględnienie kosztów IPI po stronie komparatora (bez uwzględnienia jego skuteczności). W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki uproszczonych obliczeń, w których nieuwzględniono kosztów leczenia drugiej linii. Wyniki te, dla wariantu z RSS wskazały na wzrost ICUR do [redacted]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest również niskiej jakości walidacja modelu (brak raportu z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej) oraz nieprawidłowe odwołania z komórkach modelu. Brak porównania z wynikami innych analiz ekonomicznych utrudnia określenie wiarygodności przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Z uwagi na niepewność oszacowanego efektu klinicznego dla porównania z ipilimumabem porównano koszty NIVO i IPI. Dla przyjętej długości trwania leczenia z badania *Weber 2015* koszt terapii niwolumabem jest niższy niż koszt terapii ipilimumabem. Należy jednak pamiętać, iż wskaźniki ICUR dla ipilimumabu oraz wemurafenibu (AWA nr AOTM-OT-4351-10/2012, AOTM-OT-4351-17/2012) wskazywały na znaczne przekroczenie progu opłacalności kosztowej w Polsce, w związku z czym wnioski o opłacalności terapii NIVO jest znacznie ograniczone. Należy mieć również na uwadze, że rzeczywisty koszt terapii NIVO w bardzo dużym stopniu zależy od czasu trwania leczenia i w realnej praktyce może być znacznie wyższy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy została wykonana w celu oszacowania wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego przeznaczanego dla chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjnym) lub IV.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016-2020.

Kluczowe założenia

Dokonano porównania prognozowanych wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym oraz nowym.

Scenariusz istniejący: zakłada zachowanie aktualnej praktyki klinicznej i brak finansowania niwolumabu (Opdivo). Przyjęto również brak refundacji jakiegokolwiek dodatkowej/nowej terapii w leczeniu czerniaka w okresie założonego horyzontu czasowego.

Scenariusz nowy: zakłada refundację niwolumabu (Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego. W scenariuszu przyjmuje się, że finansowanie terapii wpłynie na aktualną praktykę kliniczną poprzez wydłużenie czasu przeżycia pacjentów (w konsekwencji kolejne linie leczenia będą odsunięte w czasie).

Analiza wrażliwości

Przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych – minimalny i maksymalny. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono w dwóch wariantach: uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Docelową populacją w analizie wnioskodawcy są chorzy na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

W celu oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane epidemiologiczne z piśmiennictwa oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (kod ICD 10 C43). Na podstawie danych historycznych KRN (1999-2012) oszacowano prognozę liczby zachorowań obejmującą lata 2013-2020, według której zapadalność na czerniaka wzrośnie z liczby 2 893 przypadków w roku 2013 do 3 566 w roku 2020.

Ponadto do oszacowań wykorzystano badania ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych, a także dane Narodowego Funduszu Zdrowia określające liczbę pacjentów włączonych do programów lekowych z zakresu leczenia czerniaka.

Udziały

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych określono prognozowane udziały poszczególnych technologii lekowych wyrażone w liczbie leczonych pacjentów. Przejmowane udziały w poszczególnych schematach leczenia w populacjach BRAF(-) oraz BRAF (+) przedstawiono następująco:

Tabela 35. Udziały technologii lekowych w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym.

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
	Odsetek pacjentów leczonych danym schematem	
BRAF (-)		
Dakarbazyne	69,6%	23,6%
Schematy chemioterapii oparte o dakarbazyne np. CVD (cisplatyna, dakarbazyne, winblastyna)	9,4%	0%
Karboplatyna + paklitaksel	4,8%	0%
Brak leczenia aktywnego	16,2%	14,4%
Niwolumab	0%	62,0%
BRAF (+)		
Dakarbazyne (DTIC) lub schematy oparte o dakarbazyne np. CVD)	23,0%	8,0%
Wemurafenib	60,6%	22,3%
Dabrafenib	0%	16,7%
Brak leczenia aktywnego	16,4%	16,0%
Niwolumab	0%	37,0%

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie, takie jak: koszt niwolumabu oraz koszty leków aktualnie stosowanych w ramach programów lekowych (dabrafenib, ipilimumab, wemurafenib) i w ramach chemioterapii: (dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel). Ponadto włączono koszty podania leków, badań diagnostycznych i monitorowania pacjentów, a także leczenia działań niepożądanych.

Dane dotyczące zużycia zasobów (dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) zdefiniowano na podstawie danych z badań klinicznych, zapisów programów lekowych, charakterystyk produktów leczniczych oraz analizy ekonomicznej. W analizie przyjęto koszty leków zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku					
I linia leczenia	1 089	1 121	1 154	1 186	1 219
II linia leczenia	717	795	840	876	901
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym					
I linia leczenia	556	752	887	994	1 085
II linia leczenia	141	167	182	192	198

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących niwolumab w ramach I linii leczenia wyniesie od 556 do 1085 oraz od 141 do 198 pacjentów w ramach II linii leczenia.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Wariant bez RSS					
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne	13 119 773 zł	71 507 552 zł	109 278 385 zł	135 885 036 zł	157 990 249 zł
Wariant z RSS					
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w wariantcie z RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o [redacted] w kolejnych latach. Natomiast w wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki NFZ znajdują się w przedziale od ok 13,1 mln zł w pierwszym roku do ok.158,0 mln zł w roku piątym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 5-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Prognozowane zmiany udziału rynkowego oparto na badaniach ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowana wiekość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej jest porównywalna z danymi uzyskanymi z NFZ w zakresie leków stosowanych w programie lekowym.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Prognozowana sprzedaż uwzględniona w analizie podstawowej BIA jest trzykrotnie wyższa od założeń przedstawionych we wniosku refundacyjnym
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z ust. 1 art. 14 ustawy o refundacji lek dostępny jest dla świadczeniodawcy bezpłatnie - w ramach programu lekowego (Rozdział 3.1.2.1 AWA)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono analizę wariantów skrajnych – minimalny i maksymalny

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowania w zakresie populacji wnioskowanej w scenariuszu istniejącym dla roku 2016 zestawiono w poniższej tabeli:

Tabela 39. Liczebność populacji wg modelu wnioskodawcy (2016 r.)

Stosowana technologia lekowa	Liczba leczonych pacjentów				Razem
	I linia leczenia		II linia leczenia		
	BRAF (+)	BRAF (-)	BRAF (+)	BRAF (-)	
Dakarbazyne	110	426	-	-	536
Wemurafenib	165	-	-	-	160
Dabrafen b	124	-	-	-	124
Ipilimumab	-	-	96	232	328
Niwolumab	0	0	0	0	0
Brak leczenia	78	99	80	114	371

Liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę jest w większości spójna w porównaniu z danymi z NFZ w zakresie leków stosowanych w programach lekowych, które przedstawiono w rozdziale 3.3 AWA. Niższe oszacowanie w zakresie liczby pacjentów leczonych wemurafenibem uznano za prawidłowe z uwagi na zakładany wzrost udziału w rynku dabrafenibu, który wg danych NFZ stosowany jest obecnie tylko u kilku pacjentów. Kalkulacje dotyczące leczenia dakarbazyne znacznie odbiegają jednak od wartości otrzymanych od NFZ (77 vs 536 pacjentów).

Liczebność populacji, która będzie leczona niwolumabem w ramach I i II linii leczenia w analizie wnioskodawcy została oszacowana na 556 - 1085 osoby w horyzoncie czasowym 2016-2020. Według ekspertów klinicznych roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana to około 400 lub 600 osób (opinie dwóch ekspertów).

Tabela 40 Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych.

Ekspert Kliniczny	Oszacowana roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana
Prof. M. Krzakowski KK w dziedzinie onkologii klinicznej	600
Dr E. Filipczyk-Cisarż KW w dziedzinie onkologii klinicznej	400

Powyższe porównania wskazują na możliwość niedokładnego oszacowania populacji docelowej, co może wynikać z obliczeń w zakresie udziałów niwolumabu w liczbie leczonych pacjentów, które mają wynieść 37% w populacji BRAF(+) oraz 62% w populacji BRAF(-) na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawcy została przedstawiona analiza wariantów skrajnych, w której uwzględniono alternatywne oszacowania populacyjne, alternatywne oszacowania w zakresie przejmowania udziałów chemioterapii oraz ipilimumabu przez niwolumab, a także alternatywne parametry czasu podawania niwolumabu. Populacja w wariantcie minimalnym oszacowana została na 744-834 pacjentów oraz w wariantcie maksymalnym na 1286-1440 pacjentów. Wyniki inkrementalne dla scenariuszy: podstawowego, minimalnego i maksymalnego przedstawia poniższa tabela:

Tabela 41 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – wydatki inkrementalne NFZ

Wariant analizy	I Rok (2016)	II Rok (2017)	III Rok (2018)	IV Rok (2019)	V Rok (2020)
Wariant uwzględniający RSS					
Analiza podstawowa					
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					
Wariant bez RSS					
Analiza podstawowa	13 119 773 zł	71 507 552 zł	109 278 385 zł	135 885 036 zł	157 990 249 zł
Scenariusz minimalny	6 821 268 zł	34 451 319 zł	30 505 207 zł	26 929 933 zł	24 421 863 zł
Scenariusz maksymalny	23 313 160 zł	102 698 231 zł	152 349 333 zł	186 109 615 zł	213 694 271 zł

W wariantcie minimalnym AWB wnioskodawcy podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w wariantcie z RSS będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ o [redacted] w II roku oraz odpowiednio: [redacted] w III, IV i V roku. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym wydatki w scenariuszu minimalnym są niższe o ok. [redacted] odpowiednio w latach refundacji I-V.

Analizując wariant minimalny bez uwzględnienia RSS oszacowane wydatki wyniosą ok. 6,8 mln złotych w I roku, 34, 5 mln w II roku refundacji oraz odpowiednio: 30, 5 mln, 26,9 oraz 24,4 mln złotych w latach III-V.

Wariant maksymalny wpływu na budżet, który uwzględnia RSS zakłada wzrost [redacted]

W wariantcie maksymalnym bez RSS oszacowane wydatki po stronie NFZ wyniosą w I roku 23,3 mln złotych, w II roku 102,7 mln złotych, w III roku 152,3 mln, w IV roku 186,1 mln oraz w V roku 213,7 mln złotych.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała, że wartość kosztowa wemurafenibu przyjęta na podstawie danych z Obwieszczenia MZ (0,70 zł/mg) może nie odpowiadać rzeczywistym wydatkom ponoszonym przez płatnika i jest wyższa od kosztów obliczonych na podstawie publikowanych przez NFZ komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-sierpień 2015 (0,53 zł/mg). W związku z tym

analicyści Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne z uwzględnieniem efektywnej ceny wemurafenibu, których wyniki przedstawia tabela poniżej:

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Wariant bez RSS					
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne	16 846 313 zł	77 206 102 zł	116 387 933 zł	144 118 448 zł	167 177 769 zł
Wariant z RSS					
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					

Wyniki obliczeń własnych wskazują na koszty inkrementalne w wariantcie RSS wyniosą ok. [redacted] w założonym przez wnioskodawcę pięcioletnim horyzoncie czasowym. W wariantcie bez RSS oszacowane koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio od 16,8 mln zł do 167,2 mln zł.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki zawarte w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wskazują, że refundacja produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) po RSS będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w I roku o ok. [redacted]

V roku. Scenariusz maksymalny wg oszacowań wnioskodawcy wskazuje na wydatki od [redacted]. Z kolei w wariantcie minimalnym wydatki inkrementalne kształtują się na poziomie [redacted]. Wg obliczeń własnych analityków Agencji, które uwzględniają efektywną cenę wemurafenibu koszty inkrementalne zawierają się w przedziale od 16,8 do 167,2 mln zł w wariantcie bez RSS oraz od [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka. Świadczy to o możliwych wyższych niż założone przez wnioskodawcę dodatkowych kosztach po stronie NFZ. Jednakże należy wziąć pod uwagę możliwe przeszacowanie populacji docelowej, co również potwierdza prognozowana sprzedaż leku Opdivo uwzględniona we wniosku refundacyjnym, która jest znacznie niższa w porównaniu z danymi zawartymi w modelu BIA.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą o znacznych wydatkach NFZ na przestrzeni pięciu lat w przypadku refundacji produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). Należy jednak podkreślić, że okres obowiązywania decyzji refundacyjnej obejmuje dwa lata, a rosnące z każdym rokiem wydatki związane są z szacowanym wzrostem liczby pacjentów (zarówno podejmujących jak i kontynuujących terapię).

W ocenie analityków Agencji poza wyżej opisanymi ograniczeniami, przedstawiony przez wnioskodawcę model nie zawiera nieprawidłowości, które mogłyby znacząco wpłynąć na wiarygodność przedstawionych wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpić ma zmiana struktury sprzedaży w danej grupie limitowej poprzez wzrost udziału w rynku leków tańszych. W konsekwencji ma doprowadzić to do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych, co niesie za sobą znaczne oszczędności dla płatnika. Zaproponowane w analizie rozwiązanie, tj. upowszechnienie informacji o tańszych odpowiednikach miałyby objąć działania takie jak np. „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach” (rozdział 2.1. AR)

Kalkulacje dotyczące prognozowanych wydatków płatnika, spowodowanych refundacją produktu leczniczego Opdivo oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków wynikających z wprowadzenia rozwiązań racjonalizacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić fakt, że pomiędzy oszacowaniami z AWB wnioskodawcy oraz przedstawionymi kosztami w AR występuje niewielka rozbieżność. Nie zmienia to jednak faktu, że uwolnione środki są wystarczające na pokrycie dodatkowych kosztów wskazanych w AWB.

Tabela 43 Bilans wydatków płatnika.

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego	Rozwiązanie oszczędnościowe [PLN]	Zmiana kwotowa [PLN]	Zmiana procentowa [%]
15.0	111 721 142	65 101 992	-46 619 149	-41,7%
77.0	108 562 881	83 602 111	-24 960 770	-23,0%
139.0	71 482 472	45 658 186	-25 824 286	-36,1%
178.2	142 295 566	74 400 710	-67 894 856	-47,7%
SUMA	434 062 061	268 762 999	-165 299 062	-38,1%

Wg analityków Agencji przedłożona AR wnioskodawcy ma pewne ograniczenia w zakresie głównego założenia, na którym oparta jest analiza tj. informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków, co jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji). W związku z powyższym można zakwestionować zasadność zaproponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy przedłożonego wraz z wnioskiem PL definiują populację docelową poprzez specyficzne kryteria kwalifikacji. Porównanie tych kryteriów z charakterystykami pacjentów włączonymi do badań, na podstawie których wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii w leczeniu czerniaka pokazało, że są one zbliżone.

W ramach uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego, w opinii Agencji niezasadnie wykreślone zostały punkty wskazujące kryteria wykluczenia pacjentów z programu. Pozostawione w zamian tego w punkcie 3. kryteria wyłączenia z programu nie w pełni odnoszą się do pacjentów leczonych programie, lecz w większej mierze stanowią kryteria uniemożliwiające włączenie chorych do tego programu.

Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Opdivo może być stosowany u pacjentów bez względu na obecność mutacji BRAF należy rozważyć zasadność wykonywania oceny obecności tej mutacji w ramach badań przy kwalifikacji do programu.

Należy również dodać, że większość badań uwzględnionych w PL jako „badania przy kwalifikacji” mogłoby zostać rozliczonych w ramach innych świadczeń szpitalnych, co skutkowałoby obniżeniem kosztów monitorowania leczenia w ramach programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego nivolumab. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia		brak w obrocie	
Bułgaria		brak w obrocie	
Chorwacja		Nie podano informacji	
Cypr		brak w obrocie	
Czechy		brak w obrocie	
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia		brak w obrocie	
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja		brak w obrocie	
Grecja		brak w obrocie	
Hiszpania		brak w obrocie	
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia		brak w obrocie	
Islandia		brak w obrocie	
Liechtenstein		brak w obrocie	
Litwa		brak w obrocie	
Luksemburg		brak w obrocie	
Łotwa		brak w obrocie	
Malta		brak w obrocie	
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia		brak w obrocie	
Portugalia		brak w obrocie	
Rumunia		brak w obrocie	
Słowacja		brak w obrocie	
Słowenia		brak w obrocie	
Szwajcaria		brak w obrocie	
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry		brak w obrocie	
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy		brak w obrocie	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) z poziomem refundacji ze środków publicznych 100%. We wszystkich krajach brak jest ograniczeń refundacyjnych. Wg wnioskodawcy w żadnym z krajów, w którym lek jest dostępny w obrocie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 45. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><u>PIERWSZA LINIA LECZENIA</u></p> <p>Finansowanie niwolumabu stosowanego w I linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych jest uzasadnione, ponieważ wyniki badań klinicznych CheckMate 066 – Robert 2015 oraz CheckMate 067 – Larkin 2015 wykazały możliwość uzyskania istotnych korzyści pod względem wskaźników przeżycia i obiektywnych odpowiedzi. Obecna opinia nie odnosi się do porównania wartości niwolumabu stosowanego – podczas I linii leczenia – samodzielnie lub w skojarzeniu z ipilimumabem, ponieważ wartość połączenia obu wymienionych leków nie jest przedmiotem oceny (poza tym – skojarzone stosowanie obu leków było znacznie gorzej tolerowane).</p> <p><u>DRUGA LINIA LECZENIA</u></p> <p>Finansowanie niwolumabu stosowanego w II linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania klinicznego CheckMate 037 – Weber 2015 wykazały możliwość uzyskania istotnych korzyści pod względem odsetka odpowiedzi przy niewielkim wpływie na PFS.</p>	<p>Nie dotyczy (finansowanie uzasadnione)</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków niwolumabu stosowanego w pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych jest uzasadnione niezależnie od stanu genu BRAF.</p>
<p>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Obserwuje się stały wzrost zachorowań na czerniaka złośliwego skóry. Nadal chirurgia jest podstawową metodą leczenia tych nowotworów. Wyniki leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania, czyli uogólnienia (poza zasięgiem chirurgii) są złe. Nowej generacji leki, które potwierdziły swoją skuteczność w zaawansowanym czerniaku to leki immunologiczne skierowane na punkty kontroli układu immunologicznego, blokujące cząsteczki na powierzchni komórek układu immunologicznego. Nivolumab jest nowym preparatem z tej grupy działającym na receptor PD-1, przeciwciałem anty PD-1 gdzie uzyskuje się odsetki odpowiedzi rzędu 40%. Wskaźniki te są wyższe od uzyskiwanych w leczeniu ipilimumabem</p>	<p>Podobne wskazania i skuteczność jak przeciwciałem anty PD-1: pembrolizumab, w założeniu terapii monolekowej.</p>	<p>Widzę wskazanie przede wszystkim dla chorych pozbawionych mutacji BRAF V600, gdzie istnieją dwa leki ukierunkowane – inhibitory BRAF w Programach Terapeutycznych w I-szej linii leczenia. Dla pacjentów bez mutacji Nivolumab podobnie jak Pembrolizumab stanowią pewną szansę na dłuższe przeżycie po wdrożeniu w/w w I-szej linii leczenia. Istotne jest połączenie Nivolumabu z Ipilimumabem w I-szej linii leczenia, gdzie dzięki tym połączeniom uzyskano długotrwałą korzyść kliniczną – na podstawie badań klinicznych prezentowanych na ASCO 2015 i opublikowanych w NEJM. Czas wolny do progresji jaki uzyskano po połączeniu Ipiplimumabu z Nivolumabem wyniósł 11,5 m, prawie podwojenie w porównaniu do zastosowania Nivolumabu w monoterapii, gdzie PFS wyniósł 6,9m. Również obiektywna odpowiedź jaką uzyskano dla tych kombinacji wyniosła 57,6%, a więc więcej o 15% w stosunku to samego Nivolumabu (43,7%). Z tego wniosek o modyfikację w programie z możliwością skojarzenia w/w w I-szej linii leczenia, dla wybranej grupy z WHO=0</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Oceniany na zlecenie MZ wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518

we wskazaniu „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”. Podstawą prawną zlecenia jest art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Lek miałby być wydawany pacjentowi bezpłatnie w ramach programu lekowego. Wnioskowana cena zbytu netto to [redacted] dla opakowania leku zawierającego 4 ml leku oraz [redacted] dla opakowania leku zawierającego 10 ml. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka, który polega na [redacted]

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Alternatywne technologie medyczne

W pierwszej linii leczenia wnioskodawca przyjął jako technologie alternatywne dakarbazynę w monoterapii (brak obecności mutacji BRAF) oraz wemurafenib i dabrafenib w populacji pacjentów z mutacją BRAF. W drugiej linii leczenia jako komparator wskazano ipilimumab. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego. Leki te są również refundowane ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio NIVO z DTIC w I linii leczenia w populacji BRAF(-). Przeprowadzono też porównania pośrednie NIVO vs WEM oraz NIVO vs DBF w I linii leczenia poprzez wspólny komparator – DTIC (włączono po 1 badaniu RCT porównującym WEM i DBF z DTIC). Natomiast porównanie NIVO vs IPI w II linii leczenia nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak właściwych badań, w związku z czym ograniczono się do zestawienia wyników obu interwencji z różnych prób (po 2 badania dla NIVO i IPI).

W porównaniu NIVO vs DTIC wykazano IS przewagę niwolumabu w zakresie przeżycia, a także przeżycia bez progresji i uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki porównania pośredniego NIVO vs WEM są niejednoznaczne – zależnie od uwzględnionej daty odcięcia danych w badaniu po stronie wemurafenibu uzyskano IS różnice w przeżyciu ogółem i bez progresji na korzyść NIVO lub wyniki nieistotne statystycznie. W porównaniu pośrednim NIVO vs DBF wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii w zakresie przeżycia i odpowiedzi na leczenie w przypadku uwzględnienia przedłużonego okresu obserwacji w badaniu po stronie DBF, lecz nie wykazano IS różnic przy przyjęciu wyników analizy podstawowej tego badania. Różnice w zakresie przeżycia bez progresji choroby były nieistotne statystycznie niezależnie od okresu obserwacji.

Wiarygodność wyników uzyskanych w porównaniach pośrednich jest ograniczona ze względu na odmienną populację w badaniach po stronie niwolumabu (pacjenci bez mutacji BRAF) i komparatorów (pacjenci z mutacją BRAF). Wnioskodawca przeprowadził analizę wartości prognostycznej i predykcyjnej mutacji BRAF u chorych z zaawansowanym czerniakiem, jednak cechują ją ograniczenia, które nie pozwalają wyciągnąć z niej jednoznacznych wniosków na temat braku wpływu statusu BRAF na wyniki chorych.

W przypadku II linii leczenia, zestawienie wyników NIVO i IPI nie stanowi podstawy do wnioskowania o potencjalnych różnicach między tymi interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badań oraz przeprowadzonych porównań pośrednich nie wskazują na istotne statystycznie różnice między NIVO a DTIC lub DBF w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w porównaniu z terapią wemurafenibem, pacjenci leczeni niwolumabem IS rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane. Jedyne odnalezione porównanie niwolumabu z ipilimumabem dotyczy I linii leczenia; zaobserwowano w nim IS mniej zdarzeń niepożądanych w stopniu III i IV, natomiast nie wykazano różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.

Według ChPL Opdivo do bardzo często występujących działań niepożądanych leku należą biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Charakterystyka zwraca ponadto uwagę na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego; biorąc pod uwagę stopień ich nasilenia, należy wstrzymać podawanie leku oraz zastosować kortykosteroidy. Nie należy stosować tego leku u pacjentów leczonych immunosupresyjnie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności stosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której dokonano porównania z dakarbazyną (1 linia leczenia, pacjenci bez mutacji BRAF V600), wemurafenibem (1 linia leczenia, pacjenci z mutacją BRAF V600) oraz ipilimumabem (2 linia leczenia). Analiza wnioskodawcy wykazała brak efektywności kosztowej niwolumabu względem dakarbazyny [redacted] dominację względem wemurafenibu oraz efektywność kosztową względem ipilimumabu ([redacted] w wariancie z RSS). Prawie wszystkie warianty analizy wrażliwości potwierdziły wnioski dotyczące opłacalności stosowania niwolumabu płynące z analizy głównej.

Zdaniem analityków AOTMiT wyniki AE wnioskodawcy charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością. Istotnym ograniczeniem jest brak RCT, które porównywałyby skuteczność NIVO z WEM oraz z IPI w rozpatrywanych populacjach. Randomizowane badanie kliniczne zostało przedstawione jedynie dla porównania z dakarbazyną, ale wiarygodność oszacowania ICUR dla tego porównania oraz dla porównania z wemurafenibem jest ograniczona z uwagi na budzące wątpliwości uwzględnienie kosztów IPI po stronie komparatora (bez uwzględnienia jego skuteczności). W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki uproszczonych obliczeń, w których nieuwzględniono kosztów leczenia drugiej linii. Wyniki te - dla wariantu z RSS - wskazały na wzrost ICUR do [redacted]

Z uwagi na niepewność oszacowanego efektu klinicznego dla porównania z ipilimumabem porównano koszty NIVO i IPI bez uwzględnienia efektu zdrowotnego. Dla uwzględnionego w obliczeniach czasu trwania leczenia (5,3 miesiąca) koszt terapii niwolumabem [redacted] jest niższy niż koszt terapii ipilimumabem (338 815 zł). Należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt terapii w bardzo dużym stopniu zależy od czasu trwania leczenia i w realnej praktyce może być znacznie wyższy. Interpretując wyniki analizy należy również pamiętać, że wskaźniki ICUR dla ipilimumabu oraz wemurafenibu (AWA nr AOTM-OT-4351-10/2012, AOTM-OT-4351-17/2012) wskazywały na znaczne przekroczenie progu opłacalności kosztowej w Polsce, w związku z czym wnioskowanie o opłacalności terapii NIVO jest znacznie ograniczone.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016-2020 przyjmując perspektywę płatnika publicznego. Porównanie prognozowanych wydatków NFZ zaproponowano w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (zakładającym zachowanie aktualnej praktyki klinicznej i brak finansowania niwolumabu (Opdivo) oraz nowym (zakładającym refundację niwolumabu

(Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego). Ponadto dokonano analizy scenariuszy skrajnych, których wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wyniki zawarte w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wskazują, że refundacja produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) po RSS będzie wiązała się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w I roku o ok. [REDACTED]

[REDACTED] V roku. Wg obliczeń własnych analityków Agencji, które uwzględniają efektywną cenę wemurafenibu koszty inkrementalne zawierają się w przedziale od [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka. Świadczy to o możliwych wyższych niż założone przez wnioskodawcę dodatkowych kosztach po stronie NFZ. Jednakże należy wziąć pod uwagę możliwe przeszacowanie populacji docelowej, co również potwierdza prognozowana sprzedaż leku Opdivo uwzględniona we wniosku refundacyjnym, która jest znacznie niższa w porównaniu z danymi zawartymi w modelu BIA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego, w opinii Agencji niezasadnie wykreślone zostały punkty wskazujące kryteria wykluczenia pacjentów z programu. Pozostawione w zamian tego w punkcie 3. kryteria wyłączenia z programu nie w pełni odnoszą się do pacjentów leczonych programie, lecz w większej mierze stanowią kryteria uniemożliwiające włączenie chorych do tego programu. Ponadto niezasadne wydaje się uwzględnienie części badań wykonywanych w programie, tj. test mutacji BRAF, czy też innych badań przy kwalifikacji, które mogłyby zostać rozliczonych w ramach innych świadczeń szpitalnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bassler 2010	Bassler D, Briel M, Montori VM, i in. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA. 2010 Mar 24;303(12):1180-7.
Birkeland 2013	Birkeland E, Busch C, Berge EO, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug JR, Knappskog S, Lønning PE. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. Clin Exp Metastasis. 2013 Oct;30(7):867-76.
Chapman 2011	Chapman P. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26): 2507–2516.
Chapman 2011	Chapman P. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26): 2507–2516.
Hauschild 2012	Hauschild A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
Hauschild 2013	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). Journal of Clinical 31, 2013 (suppl; abstr 9013).
Hauschild 2013	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. ncolology, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: 9013.
Hodi 2010	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma; The New England Journal of Medicine, 2010 Aug 19;363(8):711- 23.
Hodi 2014	Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melano-ma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9002) http://meetinglibrary.asco.org/content/125578-144 .
Larkin 2015	Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Engl J Med May 31, 2015
Larkin 2015(2)	Larkin J. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced MelanomaA Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. JAMA Oncol. Published online May 21, 2015.
Long 2011	Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.
McArthur 2014	McArthur G. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive mela-noma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32
Meckbach 2014	Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, Pflugfelder A, Büttner P, Garbe C, Weide B. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monochemotherapy. PLoS One. 2014 Feb 20;9(2):e89218
Robert 2015	Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

Robert 2015	Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 22;372(4):320-30.
Saint-Jean 2014	Saint-Jean M et al. Younger age at the time of first metastasis in BRAF-mutated compared to BRAF wild-type melanoma patients. <i>Oncol Rep.</i> 2014 Aug;32(2):808-14.
Study CA209037	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy. Interim Clinical Study Report for Study CA209037. Materiały niepublikowane, udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Topalian 2012	Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012;366(26):2443-54.
Topalian 2014	Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Apr 1;32(10):1020-30.
Ugurel 2007	Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, Gast A, Sucker A, Mueller-Berghaus J, Rittgen W, Hemminki K, Becker JC, Kumar R, Schadendorf D. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. <i>PLoS One.</i> 2007 Feb 21;2(2):e236.
Weber 2015	Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Apr;16(4):375-84.
Wolchok 2010	Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T Jr, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. Ipilimumab monotherapy in patients with pre-treated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. <i>Lancet On-col.</i> 2010 Feb;11(2):155-64.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2015	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee* <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015
NCCN 2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Melanoma, bersion 3.2015
NCI 2015	Melanoma Treatment (PDQ®) - National Cancer Institute Melanoma Treatment, Updated: March 5, 2015
NICE 2015	NICE, Melanoma: assessment and management of melanoma; July 2015
PTOK 2013	Czerniaki skóry; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r.; Red.: Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
EMA report	European Medicines Agency. Opdivo : EPAR - Public assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf .
Krzakowski 2015	Rutkowski P., Świtaj T. Czerniak i inne nowotwory skóry. W: Krzakowski M., Potemski P. et al. <i>Onkologia Kliniczna Tom II.</i> Via Medica Gdańsk 2015
Robert 2015 Appendix	(Supplement to: Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:320-30)

14. Załączniki

Załącznik 1

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego –Uzupełnienie, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], Kraków sierpień/grudzień 2015

Załącznik 2

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza efektywności klinicznej –Uzupełnienie, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], Kraków sierpień/grudzień 2015

Załącznik 3

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza ekonomiczna –Uzupełnienie. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], Kraków wrzesień/grudzień 2015

Załącznik 4

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia –Uzupełnienie, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], Kraków wrzesień/grudzień 2015

Załącznik 5

Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)Uzupełnienie, [REDAKTOWANE], Kraków sierpień/grudzień 2015.

Załącznik 6

Streszczenie analiz farmakoekonomicznychOpdivo® (niwolumab)Proponowane wskazanie refundacyjne: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.