



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków
Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab)

we wskazaniu:

leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.11.2017

Data ukończenia: 15 lutego 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 2016 poz.1764) 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-Myers Squibb 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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. American Joint Committee on Cancer)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCC	rak podstawnokomórkowy barwnikowy
BRAF	gen kodujący proteiny B-raf
CD	cena detaliczna
CDKN2A	gen kodujący proteiny p16 i p14arf
CDK4	gen kodujący kinazę białkową
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
C-KIT	proto-onkogen kodowany przez gen KIT
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CR	całkowitą odpowiedź (ang. complete response)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CTLA-4	inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EADO	European Association of Dermato Oncology
ECOG	skala oceny sprawności pacjenta
EDF	European Dermatology Forum
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	kwestionariusz Dotyczący Zdrowia
ERK	kinazy regulowane zewnątrzkomórkowymi sygnałami
ESMO	European Society for Medical Oncology

EURD	wykaz unijnych dat referencyjnych
FAM-M	rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HuMAb	ludzkie przeciwciało monoklonalne
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IDO	inhibitory diaksygenazy indolaminy
IgG4	immunoglobina G4
IPI	ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
LFTs	badanie czynności wątroby
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NCCE	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NRAS	gen kodujący białko N-Ras
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	receptor programowanej śmierci
PD-L1, PD-L2	ligandy receptora programowanej śmierci

PFS	czas przeżycia bez progresji (ang. Progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. 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)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RECIST	kryteria oceny onkologicznych pacjentów
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
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
TK	tomografia komputerowa
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TSH	hormon tyreotropowy
T-VEC	Immunoterapia talimogen laherparepvec
T4	tyroksyna (ang. hormon tarczycy)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (ang. Union Internationale Contre le Cancer)
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. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1938,)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 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	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
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	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.3.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.11.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.555.2016.PB.5

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501,
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium)
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium)
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych

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

- Leki stosowane w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowane ceny zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 4ml - ████████ zł
- Opdivo 1 fiolka 10ml - ████████ zł
- Yervoy 1 fiolka 10ml - ████████ zł
- Yervoy 1 fiolka 40ml - ████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb 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 23.11.2017, znak PLA.4600.555.2016.PB.5 (data wpływu do AOTMiT 24.11.2017 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. 2017 poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) I uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium)
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) I uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium)

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.12.2017, znak OT.4331.11.2017.IS.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.01.2018

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, [REDACTED] Kraków 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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 Opdivo

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518 Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)
Dawkowanie*	<p>Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanego dożylnie przez 90 minut.</p> <p>Następnie, w II fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, a ipilimumab należy podawać po nim tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 odpowiedź przeciwnowotworową, 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.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

*W 2016 roku amerykańska agencja FDA zmieniła dawkowanie niwolumabu w II fazie terapii skojarzonej na 240 mg co 2 tygodnie niezależnie od masy ciała. Dawkowanie w Europie pozostaje bez zmian, czyli 3 mg/kg mc. Dostępne w Polsce opakowania 4 ml (40 mg substancji czynnej) oraz 10 ml (100 mg substancji czynnej) pozwalają na ewentualną modyfikację dawkowania.

Skróty: HuMAb - ludzkie przeciwciało monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Yervoy

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Yervoy koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiołka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium) Yervoy koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiołka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium)
Kod ATC	L01XC11, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	ipilimumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanego dożylnie przez 90 minut.</p> <p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.</p> <p>Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby (ang. LFTs) i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Yervoy jest podawany dożylnie. Zalecany czas trwania wlewu wynosi 90 minut.</p> <p>YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml.</p> <p>Produktu YERVOY nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, a ipilimumab należy podawać po nim tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ipilimumab, jako antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Yevoy

Skróty: LFTs - badanie czynności wątroby, HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak*: Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (RCC): Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN): OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych</p> <p>Rak urotelialny: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

*20 grudnia 2017 roku niwolumab w monoterapii został zarejestrowany przez FDA jako terapia adjuwantowa u pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub u pacjentów z chorobą przerzutową, którzy przeszli całkowitą resekcję

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: PFS - czas przeżycia bez progresji, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci, NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca, RCC - rak nerkowokomórkowy, EURD - wykaz unijnych dat referencyjnych.

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Yervoy

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13.07.2011, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Yervoy jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Yevoy

Skróty: EURD - wykaz unijnych dat referencyjnych.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem (Opdivo i Yervoy) nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Obie substancje były oceniane przez Agencję osobno w monoterapii leczenia zaawansowanego czerniaka. W 2012 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie zarekomendowali objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka” ze względu na dowody dotyczące skuteczności klinicznej leku. Podkreślono

Jedynie potrzebę zmniejszenia kosztów leczenia ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej, poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności. W 2016 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka. Rekomendację argumentowano danymi z badań klinicznych wskazującymi na skuteczność wnioskowanej terapii, zaznaczając jednak, że brak jest randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio przedstawiających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w II linii leczenia. Niwolumab w terapii zaawansowanego czerniaka stosowany jest zarówno I jak i II linii leczenia, natomiast ipilimumab tylko w II linii leczenia.

W AOTMiT były również oceniane inne niż wnioskowana terapie skojarzone stosowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka. W 2016 roku oceniana była terapia skojarzona: dabrafenib + trametynib i otrzymała negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT. W tym samym roku oceniano również terapię wemurafenib+kobimetynib, która otrzymała negatywną rekomendację Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Szczegółowe informacje nt. tych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2016 z dnia 24 października 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, kod EAN 5902768001136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych terapią skojarzoną wemurafen b+kobimetynib była dłuższa o ok. 5 miesięcy w stosunku do monoterapii samym wemurafenibem, zaś ryzyko zgonu było mniejsze o 30%. Trzeba jednak pamiętać, że po roku od zakończenia badania połowa z prawie 500 leczonych chorych zmarła i przyczyną zgonów była progresja czerniaka.</p> <p>Zaobserwowano też istotną klinicznie zmianę w zakresie bezsenności oraz bólu w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną na korzyść tej terapii. Jednak grupa chorych leczonych w terapii skojarzonej lekiem Cotellic miała więcej działań niepożądanych (takich jak hipofosfatemia, biegunka, nadwrażliwość na światło, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej oraz zwiększone stężenie AspAT).</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2016 z dnia 26 października 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136 w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii skojarzonej (wemurafenib+kobimetynib) w porównaniu z monoterapią wemurafenibem.</p> <p>Przedstawione w ramach analizy klinicznej randomizowane badanie kliniczne dowodzi, że wnioskowana terapia zmniejsza ryzyko zgonu, a mediana czasu przeżycia w grupie terapii łączonej była większa o ok. 5 miesięcy. Niezależnie od przyjętego czasu obserwacji (najdłuższy wyniósł 24 miesiące) zaobserwowano, że stosowanie omawianej technologii w porównaniu z monoterapią zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2016, 69/2016, 70/2016, 71/2016, 72/2016, 73/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584, Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591, Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607, Tafinlar (dabrafen b), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645, Mekinist (trametynib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813, Mekinist (trametynib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyn bem”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne dane wskazują, że leczenie skojarzone dabrafen bem i trametynibem charakteryzuje się znaczącym wpływem na przeżycie całkowite, czas do progresji oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wątpliwości budzą zapisy programu lekowego dotyczące linii leczenia. Obecnie pacjenci z zaawansowanych czerniakami mogą być leczeni innymi innowacyjnymi technologiami molekularnymi. Program nie ogranicza stosowania leczenia skojarzonego do pacjentów w pierwszej linii leczenia, chociaż dostępne dane kliniczne dotyczą głównie tego typu pacjentów. Ponadto nie jest znana skuteczność terapii skojarzonej w II linii leczenia u pacjentów leczonych uprzednio inh bitorami BRAF, u których doszło do progresji choroby. Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, nawet przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, który w tej sytuacji Rada uznaje za niewystarczający.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2016 z dnia 22 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps., kod EAN 5909991078584, Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 50 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078591, Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 28 kaps. , EAN 5909991078607, Tafinlar (dabrafenib), kaps. twarde, 75 mg, 120 kaps. , EAN 5909991078645, Mekinist (trametytib), tabl. powł., 0,5 mg, 30 tabl., EAN 5909991141813, Mekinist (trametytib), tabl. powł., 2 mg, 30 tabl., EAN 5909991141851, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii skojarzonej dabrafenib + trametytib nie jest zasadne.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała skuteczność terapii skojarzonej dabrafenib + trametytib (DAB+TRAM) w porównaniu do monoterapii dabrafenibem lub wemurafenibem u pacjentów uprzednio nieleczonych. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń analizy klinicznej, takich jak: krótki okres obserwacji, niewystarczający do osiągnięcia mediany OS w badaniu COMBI-V oraz brak zaślepienia w badaniach COMBI-V i Flaherty 2012. Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność DAB+TRAM w kolejnych liniach leczenia, a skuteczność ocenianej interwencji po niepowodzeniu monoterapii inhibitory BRAF jest wręcz wątpliwa. Oceniany schemat jest nieefektywny kosztowo. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniki wskazują na ok. dwukrotne przekroczenie wartości progu opłacalności kosztowej, mimo że porównania dokonano z nieefektywnymi kosztowo komparatorami.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo 1 fiolka 4ml - [redacted] ▪ Opdivo 1 fiolka 10ml - [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 10ml - [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 40ml - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejące grupy limitowe: niwolumab 1144.0, ipilimumab 1124.0
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

[redacted]	[redacted]
------------	------------

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

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

Skróty: RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ALT - aminotransferaza alaninowa, LFTs - badanie czynności wątroby, HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci, TSH - hormon tyreotropowy, T4 - tyroksyna (hormon tarczycy), LDH - dehydrogenaza mleczanowa, BRAF - gen kodujący białko, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, EKG – elektrokardiogram, GGN - górna granica normy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zarówno produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jak i Yervoy (ipilimumab) są zarejestrowane i refundowane w monoterapii we wskazaniu leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Ponadto leczenie wnioskowaną terapią skojarzoną ograniczono w programie lekowym do pierwszej linii leczenia. Ograniczenie takie nie wynika ze wskazania rejestracyjnego – nie doprecyzowano w nim, w której linii leczenia może być stosowana terapia skojarzona, jednak jedyne badanie kliniczne badające skuteczność NIWO+IPI w porównaniu do monoterapii NIWO dotyczyło pacjentów wcześniej nieleczonych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Opdivo i Yervoy, będą one dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje

udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuję o zakwalifikowanie leków do istniejących grup limitowych. Ponieważ obie substancje są obecnie refundowane przez NFZ mogą zostać włączone do istniejących grup limitowych: niwolumab - 1144.0, oraz ipilimumab - 1124.0.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstsze mutacje w BRAF wykrywane są w około 60–80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%). Mutacja V600E oznacza substytucję waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 w egzonie 15. Jest to mutacja prowadząca do 10,7-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz.

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Ich szczególne cechy to:

- młodszy wiek chorego w chwili zachorowania;
- ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia;
- mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne (uważa się, że mutacja BRAF charakterystyczna jest dla osób, które często ulegały poparzeniom słonecznym w dzieciństwie, nie zaś dla tych, którzy stale narażeni są na szkodliwe działanie promieni słonecznych);
- większa liczba znamion barwnikowych skóry;
- charakterystyczny obraz histopatologiczny — czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów odporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry z 2010 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, American Joint Committee on Cancer)/ Międzynarodowej Unii ds.

Nowotworów (UICC, Union Internationale Contre le Cancer). Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8 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>) • Rogowacenie słoneczne barwn kowe • Powierzchnowy 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 barwn kowy (BCC) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żyłne • Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>) • Barwn kowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębczak • Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

Źródło: AWA dla leku Keytruda (pembrolizumab) nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015

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 czynnikiem rokowniczymi u chorych z poza regionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Etiologia i patogeneza

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenia DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu promieniowania UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzonej odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów CDKN2A i CDK4, stwierdzane w części czerniaków zarówno sporadycznych jak i rodzinnych).

Czynnikiem ryzyka są:

- obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory 1. stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych). Wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. *familial atypical mole and melanoma syndrome* FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%,

- zachorowania w przeszłości:
 - a) na czerniaka (8 - krotny wzrost ryzyka),
 - b) inny nowotwór złośliwy skóry (3 - krotny wzrost ryzyka),
- znamiona melanocytowe: liczne (>50; przy >100 znamionach (11 krotne zwiększenie ryzyka)), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11 krotne zwiększenie ryzyka),
- xeroderma pigmentosum,
- jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka),
- okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV,
- skłonność do oparzeń słonecznych,
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3 krotne zwiększenie ryzyka po ≥ 5 epizodach oparzeń),
- immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3 krotnie) ~60 % czerniaków rozwija się w skórze niezmięnionej.

Do zmian, na podłożu których może rozwinąć się czerniak, należą:

- 1) znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które ujawniają się w różnym okresie życia:
 - znamię dysplastyczne (atypowe),
 - znamię melanocytowe wrodzone,
 - znamię łączące,
 - znamię błękitne,
- 2) plamy barwinkowe (bardzo rzadko).

Rozpoznanie choroby

Podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe (z uwzględnieniem czynników ryzyka) i dokładne badanie przedmiotowe, które musi obejmować całą skórę, ze zwróceniem uwagi na granice skóry owłosionej głowy, dłonie i podeszwy oraz skórę między palcami.

Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenia czerniak:

- 1) kształt asymetryczny, nieregularny,
- 2) nierówny rozkład barwy,
- 3) nierówne brzegi,
- 4) zmiany w grubości i powierzchni zmiany,
- 5) wielkość >6mm,
- 6) swędzenie.

Należy bezwzględnie pamiętać o możliwości wystąpienia czerniaka pod paznokciowego, błony śluzowej (np. sromu, odbytu, jamy ustnej) oraz błony naczyniowej oka.

Do potwierdzenia rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz rokowania konieczne jest badanie histopatologiczne. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem (1-3 mm), a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny oraz kwalifikuje się chorych do biopsji węzła wartowniczego (obecnie wykonuje się biopsję węzła wartowniczego w przypadku niektórych czerniaków o grubości >0,8 mm). W ocenie zaawansowania obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) opartej na systemie TNM. Do oceny zaawansowania miejscowego stosuje się metodę Breslowa, polegającą na pomiarze grubości nacieku czerniaka w skali metrycznej. Dodatkowo mikroskopowo ocenia się obecność owrzodzenia i aktywność mitotyczną czerniaka.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyni chłonnych lub krwionośnych.

Lepiej rokiują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w <12 mies.

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 w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). W Europie wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z IV stopniem zaawansowania wynosi 9-28%. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Nie znaleziono związku pomiędzy obecnością mutacji BRAF a grubością ogniska pierwotnego wg skali Breslow. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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.

Aktualne postępowanie medyczne

1. Leczenie operacyjne - jest postępowaniem z wyboru. Obejmuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze sływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego sływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej- potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego:
 - a) Izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna w hipertonii – polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytotoksycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda wykonywana w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów in-transit), choć dopuszcza się również ich wycięcie.
 - b) Chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny) prowadzi do uzyskania remisji u ~20% chorych,
 - c) Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie: są znacznie skuteczniejszymi metodami.
 - immunoterapia ipilimumabem – jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 i zwiększające przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu,
 - niwolumab i pembrolizumab – są to monoklone przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora,
 - leki selektywnie blokujące BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzonej mutacji BRAF V600.
 - d) Wycięcie przerzutów odległych czerniaka – rozważa się w szczególnych przypadkach.

Źródło: Polkowska 2017, Rutkowski 2015, Szczeklik 2017, PTOK 2014, AWA Tafinlar Mekinist 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ za lata 2013-2017 w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) refundowano następujące leki jako monoterapie: ipilimumab, dabrafenib, wemurafenib, trametynib, pembrolizumab oraz niwolumab. Oprócz tego refundowano terapie skojarzone wemurafenibu z kobimetynibem oraz dabrafenibu z trametynibem. W 2017 roku (dane za ten rok obejmują okres: styczeń - wrzesień) zrefundowano leki dla łącznie 614 pacjentów, w tym najczęściej refundowano niwolumab (udział 31,6%), pembrolizumab (24,8%), terapię skojarzoną dabrafenib+trametynib (14,3%), ipilimumab (11,7%) oraz dabrafenib (8,1%).

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną:	2013	2014	2015	2016	2017*
ipilimumab		52	215	123	72
dabrafenib			19	175	50
wemurafenib	162**	243	236	99	22
trametynib			1	2	1
pembrolizumab				47	152
niwolumab				58	194
wemurafenib+kobimetynib	3**	2	6	21	34
dabrafenib+trametynib				15	88
kobimetynib					1***
Łącznie	165	297	477	540	614

*dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń - wrzesień

**wemurafenib włączono do refundacji od 01.03.2013 r.

***kobimetyn b nie jest refundowany w monoterapii, jedynie w terapii skojarzonej z wemurafenibem w ramach programu lekowego B.48

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- 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).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.02.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 polskie rekomendacje oraz 5 zagranicznych. Rekomendacje polskie PTOK 2014 jako pierwszą linię leczenia w zaawansowanym stadium czerniaka wymieniają inhibitory BRAF: wemurafenib, dabrafenib oraz ipilimumab.

W nowszych wytycznych Rutkowski 2016 dodatkowo wymienia się leczenie inhibitorami PD-(L)1: niwolumabem oraz pembrolizumabem.

Terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka zalecają dopiero najnowsze wytyczne zagraniczne NCI 2018 oraz NCCN 2017, zaznaczając jednak jej wyraźnie większą toksyczność w porównaniu do monoterapii tymi substancjami. W wytycznych europejskich EC 2016, które opracowano jeszcze przed opublikowaniem pełnych wyników badania Checkmate 067, nadmieniono również o wykazanej wyższej skuteczności terapii NIWO+IPI względem monoterapii NIWO lub IPI odnośnie przeżycia bez progresji choroby, zaznaczając, że nie ma jeszcze kompletnych danych na temat przeżycia całkowitego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje Polskie	
Rutkowski 2016 (Polska) konflikt interesów: brak danych	<p>W I linii leczenia zaawansowanego czerniaka zalecana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chirurgia. 2. Radioterapia. 3. Chemioterapia. 4. Inhibitory BRAF (wemurafenib lub dabrafenib) + inhibitor MEK 5. Immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab (II linia, dobry stan sprawności) • przeciwciała anty-PD-L1 (pembrolizumab, niwolumab) 6. Badania kliniczne. <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami.</p> <p>Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów</i></p>
PTOK 2014 (Polska) konflikt interesów: brak danych	<p>Podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>W leczeniu zaawansowanego czerniaka zalecana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chirurgia, 2. Radioterapia 3. Chemioterapia 4. Wemurafenib lub dabrafenib (badanie analizy mutacji BRAF zalecane jest w przypadku przerzutów) 5. Ipilimumab (II linia, dobry stan sprawności) 6. Badania kliniczne <p>W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib).</p> <p>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaka z obecnością mutacji BRAF, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem.</p> <p>Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, gdy wcześniejsze terapie się nie powiodły.</p> <p>Dakarbazyne 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><i>Nie odnaleziono siły zaleceń i poziomu dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCI 2018 (USA) konflikt interesów: brak danych	<p>Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i> dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. terapia zmiany chorobowej - Talimogene laherparepvec (T-VEC) [1ii] 2. immunoterapia (niwolumab, ipilimumab oraz pembrolizumab), wysokie dawki interleukiny drugiej [1i] 3. skojarzona immunoterapia: ipilimumab i niwolumab [1ii] (większa toksyczność w porównaniu do monoterapii),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib – inhibitory BRAF, trametinib, kobimetynib – inhibitory MEK, inhibitory c-KIT,</p> <p>5. terapia skojarzona: dabrafenib i trametinib, wemurafenib i kobimetynib [1i]</p> <p>6. chemioterapia,</p> <p>7. lokalna terapia paliatywna.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>1i - badania RCT podwójnie zaślepione</i> <i>1ii - badania RCT, niezaślepione</i> <i>2 - nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne</i> <i>3i - serie przypadków oparte na większej populacji</i> <i>3ii - opisy przypadków</i> <i>3iii - pojedyncze przypadki</i></p>
<p>NCCN 2017 (USA) konflikt interesów: brak danych</p>	<p>U pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym stadium czerniaka:</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapia przeciwciałami anty PD-1: pembrolizumab, niwolumab [2A] ○ terapia skojarzona: niwolumab i ipilimumab [2A] • terapia celowana (w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF): <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowana terapia skojarzona: dabrafenib i trametinib lub wemurafenib i cobimetynib ○ monoterapia: wemurafenib lub dabrafenib • udział w badaniach klinicznych <p><u>II i kolejne linie leczenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia przeciwciałami anty PD-1: pembrolizumab, niwolumab [2A] • terapia skojarzona: niwolumab i ipilimumab [2A] • terapia celowana (w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF): preferowana terapia skojarzona: dabrafenib i trametinib lub wemurafenib i cobimetynib • monoterapia: wemurafenib lub dabrafenib • wysokie dawki IL-2 [2B] • biochemioterapia • leki cytotoksyczne • imatinib (w przypadku mutacji KIT) • udział w badaniach klinicznych • w przypadku progresji – opieka paliatywna <p>*leczenie stosowane w II i kolejnych grupach odmienne niż w poprzednich liniach.</p> <p>Leczenie rozlanego czerniaka zależy od występowania przerzutów do mózgu</p> <p>Gdy nie występują zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię systemową • przezskórną iniekcję T-VEC • paliatywną resekcję • radioterapię • najlepszą dostępną paliatywną opiekę <p>Gdy stwierdzono obecność przerzutów do mózgu należy rozważyć pierwotną radioterapię lub paliatywną resekcję połączoną z radioterapią skierowaną na przerzuty do mózgu. W przypadku terapii skojarzonej niwolumabem oraz ipilimumabem badania wykazały większą toksyczność w porównaniu do monoterapii.</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i> <i>1 - na podstawie silnych dowodów, jednogłośnie konsensus, że interwencja jest właściwa</i> <i>2A - na podstawie niższej jakości dowodów, jednogłośnie konsensus, że interwencja jest właściwa</i> <i>2B - na podstawie niższej jakości dowodów, niejednogłośnie konsensus, że interwencja jest właściwa</i> <i>3 - na podstawie innych dowodów, jest spór czy interwencja jest właściwa</i></p>
<p>European Consensus 2016 (Europa) konflikt interesów: stwierdzono</p>	<p>U pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka zalecana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemioterapia. 2. Inhibitory BRAF: wemurafenib, dabrafenib 3. Leczenie skojarzone: BRAF + MEK 4. Immunoterapia:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab lub pembrolizumab • ipilimumab <p>W badaniu Checkmate 067 wykazano, że terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem ma wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do monoterapii niwolumabem lub ipilimumabem w zakresie przeżycia bez progresji choroby. Dostępne dane doprowadziły do zatwierdzenia tej terapii przez FDA. Występuje jednak wyraźna zwiększona toksyczność terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapiami NIWO i IPI.</p> <p><i>Nie odnaleziono siły zaleceń i poziomu dowodów</i></p>
<p>NICE 2015 (Wlk. Brytania) konflikt interesów: stwierdzono</p>	<p>W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (z przerzutami, nieoperacyjnym) NICE rekomenduje stosowanie: ipilimumabu, dabrafenibu, wemurafen bu. W stadium IIIA czerniaka nie jest rekomendowana terapia adjuwantowa.</p> <p><i>Nie odnaleziono siły zaleceń i poziomu dowodów</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa) konflikt interesów: stwierdzono</p>	<p>W czwartym stadium leczenia czerniaka (czerniak z przerzutami) podstawą leczenia pacjentów jest immunoterapia oraz inhibitory kinazowe. Rekomendowane jest stosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ipilimumabu – inhibitor sygnałów CTLA-4 [B] 2. terapii anty PD-1: niwolumabu, pembrolizumabu [B] 3. Selektywnych inhibitorów BRAF: wemurafenibu, enkorafenibu, dabrafen bu stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorami MEK: binimetynibem, kobimetynibem oraz trametynibem [B] 4. Udział w badaniach klinicznych [C] <p>Zalecane jest wykonanie badania w kierunku wykrycia mutacji BRAF w celu dobrania terapii celowanej. Zalecenia dla pierwszej linii leczenia są wciąż konsultowane, jednak dla pacjentów z mutacją BRAF zalecane jest stosowanie inhibitorów BRAF i MEK.</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, zdecydowanie niezalecane</i></p>

Skróty: PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci, BRAF - gen kodujący białko, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, KIT - gen kodujący receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, T-VEC - immunoterapia wirusem onkolitycznym (ang. Talimogen laherparepvek)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertki były zgodni w kwestii aktualnie stosowanych technologii medycznych, wskazując następujące postępowanie: terapię skojarzoną inhibitorami BRAF+MEK, monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem, monoterapię ipilimumabem lub chemioterapię.

Prof. dr. hab. n. med. Paweł Krawczyk zwrócił uwagę, że wnioskowana terapia powinna być stosowana w wysokospecjalistycznych centrach onkologii posiadających dostęp do laboratorium wykonującego badania mutacji BRAF i ocenę ekspresji PD-L1. Szczegóły opinii zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Prof. dr hab. Andrzej Mackiewicz, Kierownik Katedry Biotechnologii Medycznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Terapia skojarzona inhibitorami BRAF+MEK, monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem, chemioterapia, ipilimumab	Terapia skojarzona inhibitorami BRAF+MEK, monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem, chemioterapia, ipilimumab
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Leczenie systemowe chorych na czerniaka odbywa się najczęściej w wyskospecjalistycznych centrach onkologii, które posiadają wszystkie programy lekowe z inhibitorami BRAF, MEK i immunoterapeutykami oraz są przygotowane do leczenia powikłań tych terapii, a także mają dostęp do diagnostyki genetycznej mutacji BRAF. Czerniak jest nowotworem, który w stosunku do innych nowotworów, ma refundowane niemal wszystkie terapie które są zarejestrowane w Unii Europejskiej.	Brak możliwości kwalifikacji pacjentów z objawowymi przerzutami do OUN, zbyt restrykcyjne kryteria dotyczące dyskwalifikacji chorych u których wystąpiły powikłania związane z immunoterapią, brak możliwości kwalifikacji pacjentów w stopniu sprawności WHO 2, brak możliwości kwalifikacji pacjentów ze współistniejącymi nowotworami, zbyt długo trwająca kwalifikacja do leczenia.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Terapia powinna być stosowana w wyskospecjalistycznych centrach onkologii, z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań terapii z zakresu autoimmunologicznych. Konieczny jest również dostęp do laboratorium wykonującego nie tylko badania mutacji BRAF, ale także ekspresji PD-L1 metodą immunohistochemiczną.	Brak

Według opinii ekspertów, w obecnej sytuacji refundacyjnej istnieją trzy podstawowe schematy leczenia zaawansowanego czerniaka, które obejmują stosowanie kolejno:

- terapii skojarzonej inhibitorami BRAF+MEK, niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii, chemioterapii (dot. pacjentów BRAF+);
- niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii, terapii skojarzonej inhibitorami BRAF+MEK, chemioterapii (dot. pacjentów BRAF+).
- niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii, ipilimumabu i chemioterapii (dot. pacjentów BRAF-).

Według opinii ekspertów, w przypadku objęcia wnioskowanej terapii refundacją stosowane będą 4 podstawowe schematy leczenia zaawansowanego czerniaka, które obejmują stosowanie kolejno:

- terapii skojarzonej inhibitorami BRAF+MEK, niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii, chemioterapii (dot. pacjentów BRAF+).
- niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem albo stosowanie monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem (w zależności od ekspresji PD-L1 i toksyczności), terapii skojarzonej inhibitorami BRAF+MEK, chemioterapii (dot. pacjentów BRAF+).
- niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, natomiast w drugiej i trzeciej linii chemioterapii (dot. pacjentów BRAF-).
- niwolumabu i pembrolizumabu w monoterapii, ipilimumabu, chemioterapii (dot. pacjentów BRAF-).

Ekspertcy przedstawili własne szacunki odnośnie odsetków pacjentów stosujących wyżej wymienione leki po objęciu wnioskowanej terapii refundacją. Według prof. dr. hab. A. Mackiewicza wnioskowana terapia będzie stosowana u 25% pacjentów BRAF-, a monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem będzie stosowana u aż 60% chorych bez mutacji. Spośród pacjentów ze stwierdzoną mutacją w genie BRAF terapia NIWO+IPI zostanie zastosowana u około 20% pacjentów. Według prof. dr. hab. n. med. P. Krawczyka spośród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem czerniaka zaawansowanego 35% będą stanowili pacjenci BRAF- leczeni wnioskowaną terapią skojarzoną, 15% pacjenci BRAF+ leczeni wnioskowaną terapią skojarzoną, 30% (15% BRAF+ i 15% BRAF-) będą stanowili pacjenci leczeni monoterapią niwolumabem lub pembrolizumabem i 20% będą stanowili pacjenci BRAF+ leczeni terapią skojarzoną inhibitorami BRAF+MEK.

Z oszacowań ekspertów Agencji wynika, że wnioskowana terapia skojarzona w przypadku objęcia jej refundacją przejmie udział w rynku przede wszystkim od monoterapii NIVO i PEMBRO, a także w niewielkim stopniu od inhibitorów BRAF+MEK w populacji BRAF+. Największa zmiana na rynku będzie jednak dotyczyła wzrostu udziałów ipilimumabu. Szczegółowo kwestię przejęcia udziałów omówiono w rozdziale 6 AWA.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2017.129) obecnie w leczeniu czerniaka finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje:

- Niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab – w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów; w ramach programu lekowego B.59 - „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”;
- Wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem - w ramach programu lekowego B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43);
- Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w ramach programu lekowego B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.
- Chemioterapia (głównie dakarbazyna i karboplatyna+paklitaksel).

Dodatkowo, zgodnie z zapisami programów lekowych B.48 i B.72 pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem przed 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię tymi substancjami aż do zakończenia leczenia.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1144.0, Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991220518	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny	0,00
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909991220501	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny	0,00
1124.0, Iplimumab							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990872442	18443,16	19365,32	19365,32	bezpłatny	0,00
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990872459	73773,72	77462,41	77462,41	bezpłatny	0,00
1143.0, Pembrolizumab							
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5901549325003	8047,39	8449,76	8449,76	bezpłatny	0,00
1158.0, Kobimetynib							
Cotellic, tabl. powł., 20 mg	63 szt.	5902768001136	25030,93	26282,48	26282,48	bezpłatny	0,00
1108.0, Wemurafenib							
Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny	0,00
1157.0, Trametynib							
Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl. (but.)	5909991141813	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny	0,00
Mekinist, tabl. powł., 2 mg	30 tabl. (but.)	5909991141851	24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny	0,00
1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib							
Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	120 kaps.	5909991078591	21985,44	23084,71	23084,71	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps.	5909991078584	5129,94	5386,44	5386,43	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	120 kaps.	5909991078645	32978,16	34627,07	34627,07	bezpłatny	0,00
Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	28 kaps	5909991078607	7694,90	8079,65	8079,65	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1012.0, Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,00
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,00
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0,00
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53	bezpłatny	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	bezpłatny	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0,00
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0,00
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	bezpłatny	0,00
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatów Opdivo i Yervoy stosowanych w skojarzeniu we wnioskowanym wskazaniu wskazał produkt leczniczy Opdivo w monoterapii.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Opdivo w monoterapii	Jest to refundowany preparat, stosowany w aktualnej praktyce klinicznej i zalecany przez wytyczne, dla którego dostępne są dowody naukowe pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej w porównaniu z NIWO+IPI.	Analitycy nie zgłaszają uwag do wybranego komparatora. W opinii Agencji jako komparator powinien zostać uwzględniony również pembrolizumab, a dodatkowo w populacji pacjentów BRAF+ także inhibitory BRAF+MEK.

Komentarz Agencji:



Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” PEMBRO, podobnie jak NIWO, może być stosowane jako pierwsza lub jako druga linia, w sytuacji nieskutecznego wcześniejszego leczenia systemowego. Jak zaznacza prof. P. Krawczyk, kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, NIWO+IPI nie może całkowicie zastąpić monoterapii NIWO lub PEMBRO m.in. ze względu na to, że u części pacjentów niemożliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej ze względu na jej większą toksyczność niż monoterapia. Kolejnym argumentem dla porównania NIWO+IPI z PEMBRO jest więc porównanie bezpieczeństwa stosowania obydwu technologii, zwłaszcza, że jak wspomniano powyżej, obydwie stanowią pierwszą linię leczenia w analizowanym wskazaniu.

Analitycy zwracają także uwagę, że we wnioskach refundacyjnych złożonych w innych krajach w analizach ekonomicznych uwzględniano także inne komparatory, co przedstawia wnioskodawca w rozdziale 11.2.3 AE. W analizie ocenianej przez australijskie PBS w 2015 r. oprócz porównania z NIWO, przedstawiono także porównanie z monoterapią IPI i z PEMBRO. Z kolei w analizie ocenianej przez NICE w 2016 r. wykonano oddzielne porównania z monoterapią IPI, PEMBRO, wemurafenibem oraz dabrafenibem. W rekomendacji NICE zwrócono także uwagę, że w opinii ekspertów pod względem klinicznym najbardziej znaczącym komparatorem dla NIWO+IPI jest pembrolizumab, co dodatkowo podkreśla istotność przedstawienia porównania NIWO+IPI vs PEMBRO. W rekomendacji NICE wspomniano, że w opinii grupy ekspertów NIWO i PEMBRO posiadają podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa. Zgodnie z informacją ze wspomnianego raportu wnioskodawca na wniosek NICE przedstawił porównanie pośrednie NIWO+IPI vs PEMBRO wykorzystując dane z badań Keynote-006 (PEMBRO vs IPI) i Keynote-002 (porównujące PEMBRO 10mg/kg z PEMBRO 2mg/kg oraz z czterema schematami chemioterapii – karboplatyna+paklitaksel, paklitaksel, dakarbazyne oraz temozolomid). W raportach z oceny analiz wykonanych przez australijskie PBS w 2015 r. i kanadyjskie CADTH w 2017 r. również przedstawiono informacje o wykonaniu przez wnioskodawcę porównania NIWO+IPI vs PEMBRO. W związku z powyższym w opinii Agencji, mimo ograniczenia związanego z koniecznością wykonania porównania pośredniego, uwzględnienie PEMBRO jako komparatora jest uzasadnionym postępowaniem.

W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowego porównania w populacji pacjentów BRAF+ z inhibitorami BRAF+MEK.

Wnioskodawca wskazał, że jako potencjalne komparatory dla terapii NIWO+IPI rozważono także dabrafenib+trametynib i wemurafenib+kobimetynib (opcje terapeutyczne wyłącznie dla subpopulacji BRAF+) oraz pembrolizumab. Brak przeprowadzenia porównania z PEMBRO oraz inhibitorami BRAF+MEK argumentowano brakiem badań bezpośrednio porównujących wspomniane komparatory z NIWO+IPI. Ipilimumab, jako stosowany wyłącznie w drugiej linii leczenia nie mógł być brany pod uwagę jako komparator.

W opinii Agencji wskazane powyżej technologie alternatywne należałoby jednakże uwzględnić jako komparatory w analizie ekonomicznej w postaci zestawienia kosztów poszczególnych terapii. W analizie wpływu na budżet zmiany w ścieżce leczenia pacjentów oraz związane z tym udziały poszczególnych leków w rynku zostały uwzględnione.

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

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> 1 linia leczenia; Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; Pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; Populacja pediatryczna i/lub młodzież. 	W kryteriach włączenia względem zapisów w programie lekowym nie uwzględniono: stanu sprawności ECOG ≤ 1 , braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego i jego objawów oraz wyników badań morfologicznych i biochemicznych.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanym dożylnie przez 90 minut. Następnie w drugiej fazie leczenia: niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, w postaci 60-minutowego dożylnego wlewu, co 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania NIVO lub IPI inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); Podanie NIVO, IPI inną drogą niż zalecana. 	Kryterium włączenia zgodne z ChPL Opdivo i ChPL Yervoy.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie. Dabrafenib stosowany w skojarzeniu z trametynibem, dawkowanie zgodne z ChPL (subpopulacja pacjentów BRAF(+)) Wemurafenib stosowany w skojarzeniu z kobimetynibem, dawkowanie zgodne z ChPL, (subpopulacja pacjentów BRAF(+)) 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; Podanie leków inną drogą niż zalecana; Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia. 	Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami innymi niż NIWO, dlatego w AKL jako komparator przyjął monoterapię NIWO.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub 	Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. <i>objective response</i>); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>best overall response</i>); • Zmiana rozmiaru guza; • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 	farmakokinetykę, ekonomię.	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (badania <i>head to head</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza główna: <ul style="list-style-type: none"> – badania wtórne/artykuly poglądowe; – badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • Badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których zamawiający udostępnił pełny raport; • Publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; • Publikacje dostępne w formie doniesień konferencyjnych (prezentacje); • Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; • Publikacje typu list, komentarz, abstrakt; • Język publikacji inny niż w kryteriach włączenia. 	Brak uwag

Skróty: NIWO - niwolumab, IPI - ipilimumab, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, BRAF - gen kodujący białko B-Raf.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 28 września 2016 r. W związku ze zmianami zapisów programu lekowego oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca zaktualizował wyszukiwanie pod kątem identyfikacji dodatkowych prób klinicznych w dniu 26 grudnia 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych powyżej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8 grudnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją Checkmate 067 (publikacje Larkin 2015, Wolchok 2016 i Wolchok 2017), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Wszystkie 3 publikacje przedstawiają wyniki efektywności klinicznej badania Checkmate 067 w różnych okresach obserwacji: Larkin 2015 - okres obserwacji, wynoszący: min. 18 miesięcy, Wolchok 2016 - 20,7 miesiąca oraz Wolchok 2017 - min 36 miesięcy.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki 2 badań pierwotnych (Hodi 2016 i Wolchok 2013) oraz jedno opracowanie wtórne (Long 2016). Publikacja Hodi 2016 dotyczy badania Checkmate 069, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej NIWO+IPI była monoterapia ipilimumabem. Publikacja Wolchok 2013 dotyczy badania 1. fazy CA 209-004 przedstawiającego wyniki porównania niwolumabu oraz ipilimumabu stosowanych w różnych dawkach w formie terapii skojarzonej lub w formie sekwencji. Opracowanie wtórne Long 2016 podsumowuje wyniki z dwóch ww. badań oraz zestawia je z wynikami badania Checkmate 067, które zostało włączone do analizy klinicznej przez wnioskodawcę. Ze względu na to, iż w opracowaniu wtórnym Long 2016 zdecydowaną przewagę stanowi populacja z badania Checkmate 067, które zostały zaprezentowane w AKL, analitycy Agencji nie zdecydowali się na przedstawienie wyników publikacji dodatkowych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Checkmate 067 (Larkin 2015, Wolchok 2016, Wolchok 2017))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, III fazy, z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: superiority</p> <p><u>Interwencja*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa NIWO+IPI: Niwolumab w dawce 1 mg/kg + ipilimumab w dawce 3 mg/kg, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie NIWO w monoterapii w dawce 3 mg/kg, co 2 tygodnie przez co najmniej 3 cykle. Grupa NIWO: Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie + placebo imitujące ipilimumab <p><u>Okres obserwacji**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 35,7 - 38 m-cy (mediana) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci \geq 18 roku życia; Potwierdzony, wcześniej nieleczonego czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; Zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.; Dostęp do wyników biopsji poszczególnych pacjentów w celu określenia ekspresji PD-L1; Znany status mutacji BRAF V600; Choroba mierzalna w oparciu o wynik 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></p> <p>Grupa NIWO+IPI: 314 Grupa NIWO: 316</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</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"> Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR- objective response); 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii; Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; Zmiana rozmiaru guza (target lesion).

*w badaniu Checkmate 067 było również ramię monoterapii ipilimumabem, jednak nie zostało ono uwzględnione w AKL, ponieważ IPI nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii.

**okres obserwacji podany w publikacji Wolchok 2017 (w publikacji Larkin 2015 podawano wyniki dla okresu obserwacji 12,2-12,5 mies., a w publikacji Wolchok 2016 dla 20,7 mies.);

Skróty: NIWO - niwolumab, IPI - ipilimumab, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, RECIST - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, BRAF - gen kodujący białko B-Raf.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 6.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów w randomizowanych badaniach klinicznych.

Według wnioskodawcy ryzyko popełnienia błędu w badaniu Checkmate 067 zostało ocenione jako wysokie w domenach: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji oraz zaślepienie badaczy i pacjentów. W domenie zaślepienie oceny efektów wnioskodawca ocenił ryzyko jako niejasne, a w domenach niekompletne dane nt. efektów oraz selektywnego raportowania ryzyko błędu oceniono jako niskie. Wnioskodawca nie uargumentował oceny.

Analitycy nie zgadzają się z oceną wnioskodawcy w domenach metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, oraz zaślepienie badaczy i pacjentów. W domenie metoda randomizacji ryzyko oceniono jako niejasne ponieważ w badaniu podano w jakim stosunku przydzielano pacjentów (1:1:1), natomiast nie podano metody randomizacji. W domenie ukrycie kodu randomizacji ryzyko również oceniono jako niejasne ponieważ nie podano informacji o kodzie randomizacji. W publikacji podano informację o zaślepieniu zarówno pacjentów jak i lekarzy, więc w tej domenie oceniono ryzyko jako niskie.

Ocenę badania metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Checkmate 067
Metoda randomizacji	Niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niejasne
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS), jak również przeżycia bez progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów BRAF (+/-) przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej. Sposób przedstawienia wyników w badaniu Checkmate 067, nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji dotyczących ryzyka względnego. Pozwala jednak na wyciągnięcie wniosków dotyczących istotności/braku istotności statystycznej uzyskanego wyniku.
- W przypadku punktów końcowych: czas trwania odpowiedzi na leczenie, 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii oraz zmiana rozmiaru guza wyniki przedstawiono w populacji ogółem, bez uwzględnienia danych dla populacji z ekspresją PD-L1<5%.
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (NIWO+IPI vs NIWO) przedstawiono w populacji ogółem, bez uwzględnienia populacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji pacjentów był za krótki dla osiągnięcia mediany dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI. Nawet w najdłuższym okresie obserwacji, tj. 35,7 - 38 mies. (Wolchok 2017) nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej.
- Wnioskodawca zaznacza w ograniczeniach badań, że niektóre wyniki badania Checkmate 067 podane są wyłącznie w postaci graficznej, co nie pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących istotności/braku istotności statystycznej wyniku, natomiast w analizie klinicznej podano wyniki przeżycia ogólnego z dokładnymi przedziałami ufności nie wyjaśniając źródeł tych przedziałów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej NIWO + IPI w porównaniu z pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w którym przedstawiono wyniki dla docelowej populacji pacjentów tj. z ekspresją PD-L1 mniejszą niż 5%.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 067 dla populacji docelowej, a więc obejmującej pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 35,7 - 38 miesięcy). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, dla których nie były dostępne wyniki w subpopulacji PD-L1 < 5% podano w skrótovej formie.

Pogrubiemem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie całkowite

W okresie obserwacji 35,7-38 miesięcy (mediana) analiza przeżycia wykazała ok. 18% redukcję ryzyka zgonu w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem (NIWO+IPI) w stosunku do monoterapii niwolumabem (NIWO). Wynik nie jest istotny statystycznie.

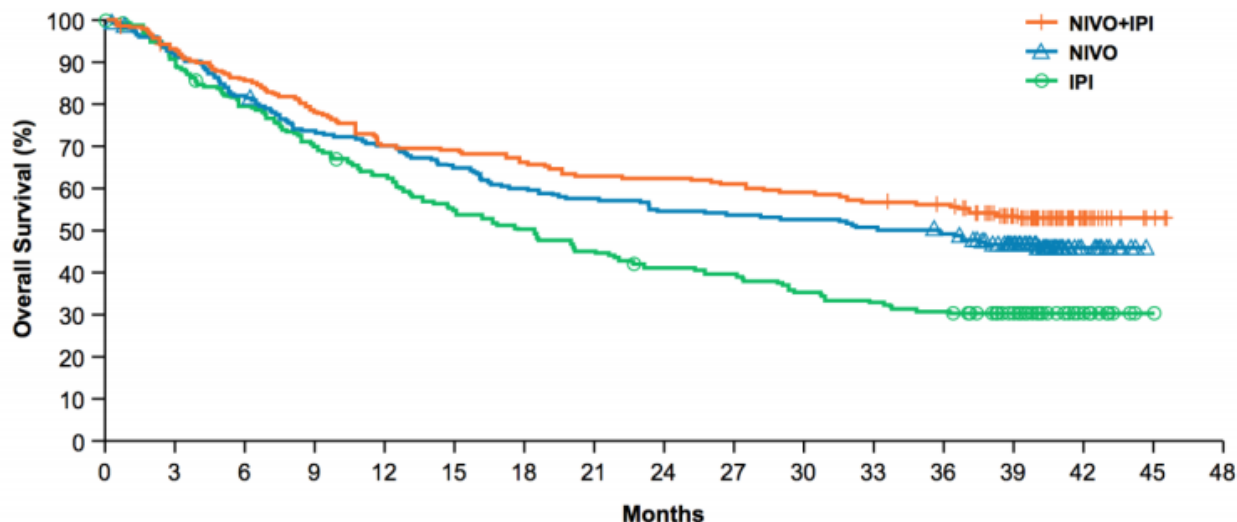
Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	NIWO + IPI		NIWO		Różnica median [mies.]	HR* (95% CI)
	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
OS	nie osiągnięto (32,7; nie osiągnięto)	210	35,9 (23,1; nie osiągnięto)	208	-	0,82 (0,62; 1,08)

*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

Skróty: HR - ryzyko względne (hazard ratio), PD-L1 - ligand genu zaprogramowanej śmierci

Rysunek 1. Wyniki porównania terapii skojarzonej NIWO+IPI z komparatorami NIWO i IPI w populacji PD-L1<5% – przeżycie całkowite (OS) (Wolchok 2017)



Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

Wśród subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%, leczonych NIWO+IPI, ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy, było o 22% mniejsze niż w grupie pacjentów leczonych monoterapią NIWO i osiągnęło istotność statystyczną. Czas do momentu wystąpienia progresji choroby był o 4,6 miesiąca dłuższy w grupie leczonej NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	NIWO + IPI		NIWO		Różnica median [mies.]	HR* (95% CI)
	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N		
PFS	11,5 (8,7; 19,3)	210	6,9 (5,1; 9,7)	208	4,6	0,78 (0,64; 0,96)

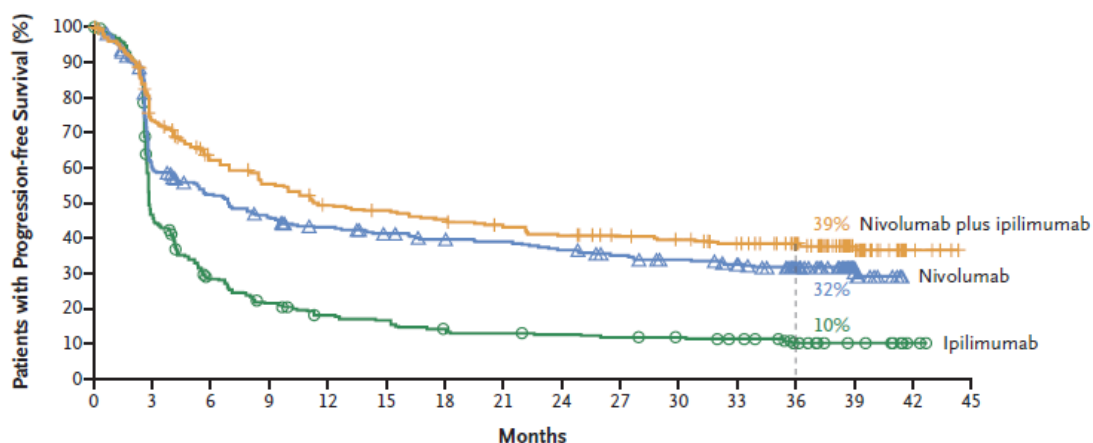
*wyniki pochodzą z publikacji bez możliwości weryfikacji

Skróty: HR - ryzyko względne (hazard ratio), PD-L1 - ligand genu zaprogramowanej śmierci

Poniższy wykres krzywej Kaplana-Meiera przedstawiono dla populacji ogólnej ze względu na brak w publikacji Wolchok 2017 takiego wykresu dla populacji PD-L1 < 5%.

Rysunek 2. Wyniki porównania terapii skojarzonej NIWO+IPI z komparatorami NIWO i IPI w populacji ogólnej – przeżycie bez progresji choroby (PFS) (Wolchok 2017)

A Progression-free Survival



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

Obiektywna odpowiedź na leczenie

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5% leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie była prawie 1,8 razy większa niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIWO, a szansa wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie 1,62 razy większa w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii. Wyniki te były istotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych NIWO+IPI w porównaniu do pacjentów leczonych monoterapią.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1*

Punkt końcowy*	NIWO + IPI	NIWO	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Odpowiedź na leczenie ogółem	118/210 (56)	87/208 (42)	1,78 (1,21; 2,63)	7 (5;21)

Punkt końcowy*	NIWO + IPI	NIWO	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Całkowita odpowiedź na leczenie	41/210 (20)	34/208 (16)	1,24 (0,75; 2,05)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	76/210 (36)	54/208 (26)	1,62 (1,06; 2,46)	10 (6; 71)

* zgodnie z klasyfikacją RECIST do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narzędziu) [6]. Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR — complete response), częściową odpowiedź (PR — partial response)

Punkty końcowe oceniane w populacji ogólnej

W badaniu Checkmate 067 przedstawione zostały również punkty końcowe dla populacji ogółem, bez uwzględnienia wyników dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 < 5%. Wynika z nich, że:

- szansa wystąpienia 3-letniego przeżycia (mediana obserwacji 35,7 - 38 mies.) bez kolejnej terapii jest 1,76-razy większa (CI 95% 1,28; 2,41), i istotna statystycznie, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI niż u pacjentów leczonych monoterapią NIWO.
- w przypadku krótszej mediany czasu obserwacji (20,7 miesiąca) mediana czasu odpowiedzi na leczenie w grupie NIWO+IPI nie została osiągnięta, a w grupie NIWO wyniosła 22,3 miesiąca. W przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy, mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta zarówno w grupie NIWO+IPI jak i w grupie NIWO.

•

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnoszą się do populacji ogólnej, ponieważ w badaniu nie przedstawiono wyników dla subpopulacji z PD-L1 < 5% oraz do najdłuższego czasu obserwacji (mediana: 35,7-38 mies.).

Utrata pacjentów

W badaniu Checkmate 067 częściej raportowano zgony i utratę pacjentów z powodu toksyczności leku w grupie leczonej terapią NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej NIWO, przy czym tylko ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności leku było istotnie statystycznie większe w grupie NIWO+IPI niż w grupie NIWO. Ryzyko utraty pacjentów z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie mniejsze w grupie leczonej terapią skojarzoną NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO.

Zarówno podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,2-12,5 miesięcy jak i 35,7-38 miesięcy ryzyko utraty pacjentów z badania ogółem było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI niż w grupie NIWO.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - utrata pacjentów z leczenia

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIWO + IPI	NIWO	RR (95% CI) p	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony	Mediana: 12,2-12,5	5/313 (2)	5/313 (2)	1 (0,29; 3,42) p=1	-
	Mediana: 35,7-38	4/314 (1)*	1/316 (0,3)*	4,03 (0,45; 35,82) p=0,212	-
Progresja choroby	Mediana: 12,2-12,5	69/313 (22)	154/313 (49)	0,45 (0,35; 0,57) p<0,001	-4 (3; 6)
	Mediana: 35,7-38	90/314 (29)	174/316 (55)	0,52 (0,43; 0,64) p<0,001	-4 (3; 6)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIWO + IPI	NIWO	RR (95% CI) p	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Toksyčność leku	Mediana: 12,2-12,5	120/313 (38)	27/313 (9)	4,44 (3,02; 6,54) p<0,001	4 (3; 5)
	Mediana: 35,7-38	131/314 (42)	42/316 (13)	3,12 (2,3; 4,28) p<0,001	4 (3; 5)
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	Mediana: 35,7-38	288/314 (92)	265/316 (84)	1,09 (1,03; 1,16) p=0,003	13 (8; 36)

*W AKL wnioskodawcy nie wyjaśniono rozbieżności dotyczących mniejszej liczby zgonów w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu do krótszego. Prawdopodobnie wyniki podano z okresu od momentu podania wyników w publikacji Larkin 2015 (mediana: 12,2-12,5 mies.)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem w stopniu III i IV było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów leczonych terapią NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO w najdłuższym okresie obserwacji (mediana: 35,7-38 mies.). Istotnie statystycznie większe było też ryzyko wystąpienia biegunki, zmęczenia, wysypki, zapalenia jelita grubego czy zwiększenia aktywności AIAT i AspAT. Ryzyko wystąpienia świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, wymiotów, niedoczynności tarczycy, duszności czy bólu stawów lub głowy, choć większe, nie osiągnęło istotności statystycznej. Poszczególne wartości wyników podano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane III i IV stopnia związane z leczeniem, występujące u ≥10% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (mediana: 35,7-38 mies.)

Punkt końcowy	NIWO + IPI	NIWO	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Ogółem	184/313 (59)	67/313 (21)	2,75 (2,18; 3,46) p<0,001	3 (3; 4)
Biegunka	29/313 (9)	9/313 (3)	3,22 (1,55; 6,69) p=0,002	16 (10; 38)
Zmęczenie	13/313 (4)	3/313 (1)	4,33 (1,25; 15,06) p=0,021	32 (18; 137)
Świąd	6/313 (2)	1/313 (<1)	6,00 (0,73; 49,55) p=0,096	-
Wysypka	10/313 (3)	1/313 (<1)	10,00 (1,29; 77,65) p=0,028	35 (21; 121)
Nudności	7/313 (2)	0/313 (0)	15,00 (0,86; 261,51) p=0,063	-
Gorączka	2/313 (1)	0/313 (0)	5,00 (0,24; 103,73) p=0,298	-
Zmniejszenie apetytu	4/313 (4)	0/313 (0)	9,00 (0,49; 166,46) p=0,14	-
Zwiększenie aktywności AIAT	27/313 (9)	4/313 (1)	6,75 (2,39; 19,07) p<0,001	14 (10; 26)
Wymioty	7/313 (2)	1/313 (<1)	7,00 (0,87; 56,56) p=0,068	-

Punkt końcowy	NIWO + IPI	NIWO	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Zwiększenie poziomu AspAT	19/313 (6)	3/313 (1)	6,33 (1,89; 21,19) p=0,003	20 (13; 50)
Niedoczynność tarczycy	1/313 (<1)	0/313 (0)	3,00 (0,12; 73,36) p=0,501	-
Zapalenie jelita grubego	26/313 (8)	3/313 (1)	8,67 (2,65; 28,34) p<0,001	14 (10; 25)
Bóle stawów	2/313 (1)	1/313 (<1)	2,00 (0,18; 21,94) p=0,571	-
Ból głowy	2/313 (1)	0/313 (0)	5,00 (0,24; 103,73) p=0,298	-
Duszność	3/313 (1)	1/313 (<1)	3,00 (0,31; 28,68) p=0,34	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii

W badaniu Checkmate 067, podczas okresu obserwacji 35,7-38 miesięcy (mediana), w obu grupach pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii, takie jak:

- skórne zdarzenia niepożądane (wysypka, świąd, bielactwo, wysypka grudkowa),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, zapalenie okrężnicy),
- zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy),
- zaburzenia wątroby (zwiększenie aktywności ALAT oraz AspAT),
- zaburzenia w zakresie płuc (zapalenie płuc).

Istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń, za wyjątkiem zaburzeń w zakresie płuc, było w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI. W przypadku zaburzeń w zakresie płuc więcej zdarzeń niepożądanych raportowano w grupie NIWO+IPI, ale ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane III i IV stopnia o potencjalnie immunologicznej etiologii

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	NIWO + IPI	NIWO	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Skórne zdarzenia niepożądane	Mediana: 35,7-38	20/313 (6)	7/313 (2)	2,86 (1,23; 6,66) p=0,015	25 (14; 102)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		47/313 (15)	11/313 (4)	4,27 (2,26; 8,08) p<0,001	9 (7; 15)
Zaburzenia endokrynologiczne		20/313 (6)	5/313 (2)	4 (1,52; 10,52) p=0,005	21 (13; 58)
Zaburzenia wątroby		62/313 (20)	9/313 (3)	6,89 (3,49; 13,62) p<0,001	6 (5; 9)
Zaburzenia w zakresie płuc		3/313 (1)	1/313 (0,3)	3 (0,31; 28,68) p=0,34	-

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

Do działań niepożądanych leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą natomiast: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, eozynofilia, reakcje związane z wlewem dożylnym, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia, odwodnienie, zapalenie wątroby, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, nadciśnienie, zatorowość płucna, duszność, kaszel, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, niewydolność nerek, obrzęk (w tym obwodowy), ból, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo:

Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., niedoczynności przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4.,

- innych działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3. i 2., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

Należy wstrzymać podawanie dawek leków do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 2.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, niedoczynności przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzycy stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących osobno dla leku Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej:

Tabela 23. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5050
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3116
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2597
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2402
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1940
Badania	1564
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1520
Zaburzenia układu nerwowego	1379
Zakażenia i zarażenia	1375
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1249
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1137
Zaburzenia endokrynologiczne	1102
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	891
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	732
Zaburzenia serca	645
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	622
Zaburzenia naczyń	467
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	376
Zaburzenia psychiczne	374
Choroby oczu	346
Zaburzenia układu immunologicznego	214
Zaburzenia ucha i błędnika	72
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	35
Kwestie związane z produktem	18
Funkcjonowanie społeczne	12

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	12
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	10

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 08.02.2018

Tabela 24. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Yervoy wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3480
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2967
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1605
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1362
Zaburzenia układu nerwowego	1098
Badania	1031
Zaburzenia endokrynologiczne	1025
Zakażenia i zarażenia	944
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	894
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	857
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	810
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	661
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	610
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	443
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	397
Zaburzenia naczyń	391
Zaburzenia serca	350
Choroby oczu	306
Zaburzenia psychiczne	233
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	173
Zaburzenia układu immunologicznego	140
Zaburzenia ucha i błędnika	53
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	29
Funkcjonowanie społeczne	9
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	8
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	7
Kwestie związane z produktem	4

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 08.02.2018

EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat terapii skojarzonej niwolumabu i ipilimumabu na stronach EMA i URPL.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2016 roku o modyfikacji dawkowania niwolumabu w ramach leczenia czerniaka po okresie terapii skojarzonej NIWO+IPI. W drugim etapie leczenia rekomendowano zmianę dawki niwolumabu w monoterapii z 3 mg/kg mc. na 240 mg co 2 tygodnie. W aktualnej europejskiej charakterystyce produktu leczniczego oraz w proponowanym programie lekowym występuje dawka zależna do masy ciała (3 mg/kg mc.).

20 grudnia 2017 roku niwolumab w monoterapii uzyskał zgodę FDA na leczenie jako terapia adjuwantowa u pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub u pacjentów z chorobą przerzutową, którzy przeszli całkowitą resekcję. Niwolumab był wcześniej zatwierdzony w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki porównania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem z niwolumabem w monoterapii. Wg dostępnych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów w linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych oprócz terapii niwolumabem stosuje się również pembrolizumab oraz terapie skojarzone dabrafenib + trametynib i wemurafenib + kobimetynib, które powinny być również traktowane jako właściwe komparatory dla wnioskowanej interwencji. Wnioskodawca nie zdecydował się na przedstawienie porównania NIWO+IPI z innymi komparatorami niż NIWO, ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych ww. substancji w analizowanej populacji. Porównanie pośrednie również nie zostało przeprowadzone, gdyż według wnioskodawcy wyniki jego miałyby ograniczoną wiarygodność. Analitycy uznali powyższe argumenty za zasadne w zakresie analizy klinicznej.

Głównym badaniem włączonym do przeglądu wnioskodawcy było randomizowane badanie III fazy Checkmate 067, którego wyniki przedstawione zostały w 3 kolejnych publikacjach (Larkin 2015, Wolchok 2016, Wolchok 2017), różniących się długością okresu obserwacji. Należy zauważyć, że pewnymi ograniczeniami analizy klinicznej jest oparcie wniosków na wynikach badania klinicznego, w którym niektóre z wyników zaprezentowano jedynie w formie graficznej. Jednocześnie warto zwrócić uwagę na fakt, że okres obserwacji w tym badaniu był stosunkowo długi (3 lata).

Wyniki analizy wskazują, że szansa przeżycia bez progresji choroby u pacjentów leczonych terapią NIWO+IPI jest istotnie statystycznie większa w porównaniu do pacjentów leczonych NIWO. Większa była również szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej terapią skojarzoną w porównaniu do grupy leczonej monoterapią. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w istotnym klinicznie punkcie końcowym, tj. w zakresie przeżycia całkowitego. Po 3 latach obserwacji ryzyko zgonu w grupie badanej było mniejsze niż w grupie komparatora, jednak mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie NIWO+IPI.

Punkty końcowe, takie jak: 3-letnie przeżycie bez kolejnej terapii, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz [redacted], których wyniki wypadły korzystniej w grupie leczonej NIWO+IPI w porównaniu do grupy NIWO, zostały przedstawione dla populacji ogółem, bez uwzględnienia podziału na subpopulację pacjentów z ekspresją PD-L1 mniejszą niż 5%. W grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną wykazano istotnie statystycznie większą szansę 3-letniego przeżycia bez kolejnej terapii oraz [redacted]. W przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,7-38 miesięcy, mediana czasu odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta zarówno w grupie NIWO+IPI jak i w grupie NIWO.

[redacted] Należy jednak zauważyć, że są to wyniki z najkrótszego okresu obserwacji, analitycy Agencji nie dysponują wynikami w rozbiciu na te dwie subpopulacje w dłuższym okresie. Nie przedstawiono również wyników w rozbiciu na subpopulacje dla przeżycia całkowitego.

Wyniki porównujące skuteczność NIWO+IPI vs NIWO w populacji z ekspresją PD-L1<5% oraz w populacji ogólnej w najdłuższym okresie obserwacji (mediana 35,7-38 mies.) są bardzo zbliżone. Nieco lepsze wyniki zaobserwowano w populacji PD-L1<5% we wszystkich punktach końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie ogółem oraz całkowita odpowiedź na leczenie) za wyjątkiem częściowej odpowiedzi na leczenie, która trochę lepiej wypadła w populacji ogólnej. Warto jednak zwrócić uwagę, że subpopulacja pacjentów z PD-L1<5% stanowiła jedynie ok. 25% całej populacji ogólnej.

W badaniu Checkmate 067 w grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO istotnie statystycznie częściej raportowano utratę pacjentów z leczenia ogółem. W grupie tej istotnie statystycznie częściej występowały też zdarzenia niepożądane III i IV stopnia związane z leczeniem, takie jak: biegunki, zmęczenia, wysypki, zapalenia jelita grubego czy zwiększenie aktywności AlAT i AspAT. W grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI większe było również ryzyko wystąpienia: świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, wymiotów, niedoczynności tarczycy, duszności czy bólu stawów lub głowy, ale wynik nie

osiągnął istotności statystycznej. Większe, i istotne statystycznie, było za to ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI. Jedynie ryzyko wystąpienia zaburzeń w zakresie płuc, które choć większe w grupie NIWO+IPI, nie osiągnęło istotności statystycznej. W grupie leczonej NIWO+IPI istotnie statystycznie rzadziej występowała utrata pacjentów z powodu progresji choroby, ale istotnie statystycznie częściej tracono pacjentów z powodu toksyczności leku. W grupie leczonej terapią skojarzoną raportowano również więcej zgonów.

Większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii oraz związanych z toksycznością leku ma istotne znaczenie w świetle zapisów zawartych we wnioskowanym programie lekowym, w którym te zdarzenia są wśród kryteriów wyłączenia pacjentów z udziału w PL.

Obecnie trwają badania nad innymi skojarzonymi terapiami w leczeniu czerniaka w zaawansowanym stadium, m.in. nad skojarzeniem anty-PD-L1 z inhibitorami diaksygenazy indolaminy (IDO), skojarzeniem anty-PD-L1 z inhibitorami BRAF/MEK czy doborem właściwej dawki w skojarzeniu anty-PD-L1 z anty-CTLA-4.

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 (preparat Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (preparat Yervoy) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach programu lekowego (pierwsza linia leczenia, pacjenci z ekspresją PD-L1 < 5%).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowane technologie medyczne tj. produkt leczniczy Opdivo (NIWO) w skojarzeniu z preparatem Yervoy (IPI) porównywano z monoterapią produktem Opdivo.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 60 lat.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

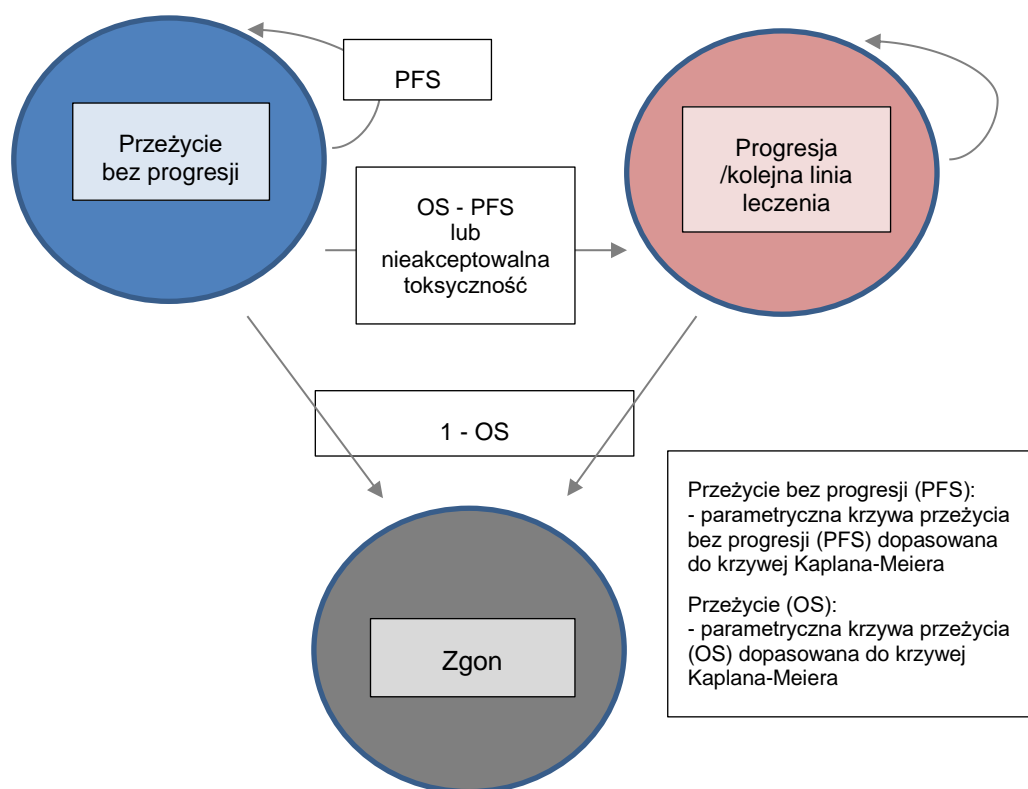
Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia – obejmuje on pacjentów stosujących pierwszą linię leczenia; od tego stanu rozpoczyna się symulacja przebiegu choroby pacjenta w modelu, pacjent może następnie przejść do stanu progresji/kolejnej linii leczenia lub do stanu zgon;
- Progresja/kolejna linia leczenia – stan obejmujący pacjentów z progresją lub osoby, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność leczenia 1. linii; pacjenci w tym stanie rozpoczynają stosowanie kolejnej linii leczenia.
- Zgon.

Rysunek 3. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) na podstawie uwzględnionego w AKL badania Checkmate 067.

Zarówno dla 1., jak i 2. linii leczenia uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia występujących u więcej niż 1% pacjentów. Dla 1. linii leczenia przyjęto dane na podstawie badania Checkmate 067 (publikacje Larkin 2015 i Wolchok 2016). Z kolei dla 2. linii leczenia częstość występowania działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia uwzględniono na podstawie badań: Hodi 2010 (dla ipilimumabu), BRIM-3 (dla wemurafenibu) i badania Checkmate 037 (dla dakarbazyny i skojarzenia karboplatyny i paklitakselu, ponieważ w badaniu raportowano działania niepożądane wspólnie dla obydwu interwencji, w związku z czym w AE przyjęto taką samą częstość ich występowania). Założono także, że u części pacjentów leczonych w 1. linii NIWO+IPI lub NIWO będzie konieczna zmiana leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności – dane nt. odsetka pacjentów, u których konieczna będzie zamiana przyjęto na podstawie badania Checkmate 067.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii (dakarbazyna, karboplatyna+paklitaksel, wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametinib);
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o badania kliniczne, zapisy programów lekowych i charakterystyki produktów leczniczych.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy (dla NIWO oraz IPI) oraz komunikatu DGL NFZ za okres październik 2016-wrzesień 2017 dla pozostałych substancji stosowanych w 2. linii.

W wariantcie bez RSS koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ z 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

Koszty podania leków przyjęto na podstawie taryfikatorów NFZ, założono że podanie NIWO i IPI odbywa się w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, a chemioterapii – hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A.

Na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych oszacowano częstość stosowania technologii uwzględnionych w 2. linii leczenia w zależności od tego, czy w 1. linii pacjenci stosowali NIWO+IPI, czy monoterapię NIWO. Koszty leków stosowanych w 2. linii szacowano jako średnią ważoną na podstawie udziałów w rynku poszczególnych preparatów w podgrupach BRAF(+) i BRAF(-). W populacji stosującej w 1. linii NIWO+IPI największy udział w rynku w populacji ogólnej [redacted]. Z kolei w populacji otrzymującej w 1. linii monoterapię NIWO największy udział w rynku [redacted].

Przyjęto, że wielkość ryczałtu za diagnostykę [redacted].

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji wyznaczono na podstawie modelu wieloczynnikowego wykorzystującego dane na temat użyteczności oszacowane w oparciu o dane z poziomu pacjenta w badaniu Checkmate067. Wyznaczona wartość użyteczności przed progresją wynosiła [redacted], a po progresji – [redacted].

Dane na temat dekrementów użyteczności w związku z wystąpieniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2009.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	NIWO+IPI	NIWO	NIWO+IPI	NIWO
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	1 532 757	1 453 995
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		78 762	
Efekt [QALY]	5,629	4,850	5,629	4,850
Efekt inkrementalny [QALY]	0,779		0,779	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		101 021	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie skojarzenia NIWO+IPI w miejsce NIWO jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIWO+IPI vs NIWO wyniósł [redacted] zł/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 101 021 zł/QALY. Obie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]. W wariancie bez RSS progowa cena zbytu netto wynosi 1 850,35 zł dla dawki 40 mg i 4 625,89 zł dla dawki 100 mg. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Obliczeń dla progowej ceny zbytu netto dla terapii skojarzonej nie przedstawiono. Z kolei przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia wartości progowej ceny zbytu netto produktu Opdivo przy przyjęciu założenia, że zmienną w koszcie terapii skojarzonej stanowi koszt NIWO, a cena IPI i pozostałych kosztów leczenia pozostaje bez zmian, były trudne do weryfikacji. Dodatkowo wobec wyznaczonego w modelu współczynnika ICUR ([REDACTED]) mniejszego niż wartość progou, zastanawia fakt, że wyznaczone przez wnioskodawcę progowe CZN są niższe niż wnioskowane CZN.

Dodatkowo, w związku z niemożliwością weryfikacji obliczeń ceny progowej analitycy uznali za zasadne wykonanie obliczeń własnych. Obliczenia te wykonano przy założeniu, że zmiennymi składającymi się na koszty były zarówno koszty NIWO, jak i IPI. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez analityków wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanych cen zbytu netto obydwu preparatów.

Obliczenia analityków zostały przedstawione w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał istotną statystycznie wyższość skojarzenia NIWO+IPI nad NIWO w monoterapii w zakresie szansy przeżycia bez progresji, w związku z czym w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

W żadnym z testowanych wariantów nie został przekroczony próg opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Dopasowanie krzywej OS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej Weibulla (w wariancie podstawowej krzywe dopasowano do krzywej uogólnionej gamma) – zwiększenie ICUR o 159%
- Uwzględnienie 10-letniego horyzontu czasowego – zwiększenie ICUR o 43%
- Przyjęcie wieku pacjentów wchodzących do modelu jako 55 lat (w analizie podstawowej 60 lat) – wzrost ICUR o 39%
- Udział w terapii 2. linii po leczeniu NIVO+IPI: zastosowanie chemioterapii równe [REDACTED] - wzrost ICUR o 30%

Największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Dopasowanie krzywych OS i PFS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej loglogistycznej – zmniejszenie ICUR o 154%
- Dopasowanie krzywej PFS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej loglogistycznej – zmniejszenie ICUR o 145%
- Dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0% - zmniejszenie ICUR o 66%
- Przyjęcie wieku pacjentów wchodzących do modelu jako 65 lat - zmniejszenie ICUR o 55%
- Rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIVO: ipilimumab [REDACTED] - zmniejszenie ICUR o 34%

Mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR ma założenie zmian w średniej masy ciała, odsetka leczonych kobiet, a także dwukrotne zwiększenie kosztów leczenia działań niepożądanych.

¹ 134 514 zł

Analiza probabilistyczna

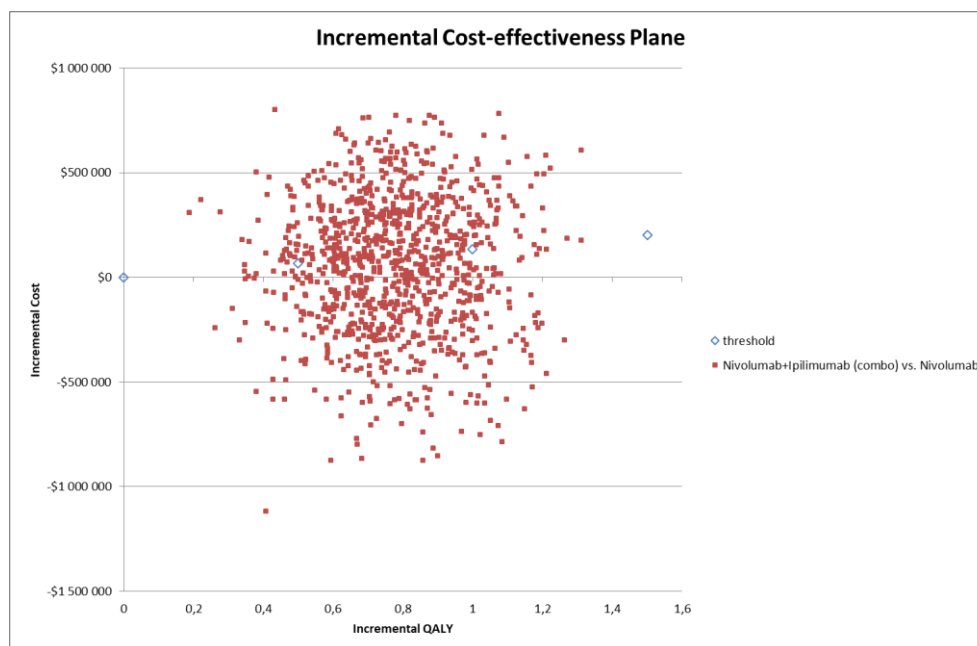
Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi ok. 62%.

Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest bardziej skuteczna i tańsza (dominująca-IV ćwiartka) w ok. 39%.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

Rysunek 4. Wykres scatter plot. Analiza bez RSS.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	?	Wykonano porównanie NIWO+IPI vs NIWO, jednak nie przedstawiono porównania z pembrolizumabem, a dla populacji BRAF(+) dodatkowo z inhibitorami BRAF+MEK.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30 lat).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wykorzystano dane na podstawie badania Checkmate 067 oraz badania Beusterien 2009. W analizie wrażliwości testowano maksymalne i minimalne wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Jako komparator dla skojarzenia NIWO+IPI wnioskodawca przyjął monoterapię NIWO. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń dla uwzględnienia tego leku jako komparatora. Zwracają jednak uwagę na fakt, że we wnioskach refundacyjnych złożonych w innych krajach w analizach ekonomicznych uwzględniano także inne komparatory, co przedstawia również wnioskodawca w rozdziale 11.2.3 AE. W analizie ocenianej przez australijskie PBS w 2015 r. oprócz porównania z NIWO, analiza kosztów-użyteczności została przeprowadzona także w porównaniu z monoterapią IPI i z pembrolizumabem (PEMBRO). Z kolei w analizie ocenianej przez NICE w 2016 r. wykonano oddzielne porównania z monoterapią IPI oraz PEMBRO, wemurafenibem oraz dabrafenibem. W rekomendacji NICE zwrócono także uwagę, że w opinii ekspertów pod względem klinicznym najbardziej znaczącym komparatorem dla NIWO+IPI jest pembrolizumab. Porównanie pośrednie NIWO+IPI vs PEMBRO zostało również wykonane w analizie rozpatrywanej przez kanadyjskie CADTH w 2017 roku, jednak w rekomendacji CADTH nie przedstawiono wyników porównania, a jedynie zwrócono uwagę na ograniczenie wspomnianego porównania ze względu na heterogeniczność pomiędzy populacjami w badaniach dla NIWO+IPI a PEMBRO.

Wnioskodawca wskazuje, że uwzględniając wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, jako potencjalne komparatory dla terapii NIWO+IPI rozważono dabrafenib+trametynib oraz wemurafenib+kobimetynimeb tj. opcje terapeutyczne są stosowane wyłącznie w subpopulacji BRAF(+). Rozważano także wykonanie porównania z PEMBRO, który wnioskodawca wskazuje jako najskuteczniejszą wraz z NIWO opcję terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki skóry lub błon śluzowych. Ostatecznie, powołując się na szacowane przez ekspertów wnioskodawcy udziały w 1. linii leczenia jako komparatory dla terapii skojarzonej w populacji ogólnej lub w populacji BRAF(-), wnioskodawca jako potencjalne komparatory wskazał NIWO i PEMBRO. Z kolei w subpopulacji pacjentów z BRAF (+) jako potencjalną terapię alternatywną dla NIWO+IPI wskazano także inhibitory BRAF+MEK. Brak porównania z PEMBRO oraz inhibitorami BRAF+MEK argumentowano brakiem badań bezpośrednio porównujących wspomniane komparatory z NIWO+IPI.

Ekspersi wskazani przez wnioskodawcę oszacowali, że obecnie w 1. linii leczenia NIWO w monoterapii jest stosowany u ok. [redacted] pacjentów bez mutacji w obrębie genu BRAF (i ok. [redacted] pacjentów z mutacją tego genu). PEMBRO z kolei podaje się ok. [redacted] pacjentów bez mutacji w obrębie genu BRAF (i [redacted] pacjentów z mutacją BRAF), wobec czego ma on [redacted]. Prognozowana struktura rynku po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego także wskazuje na [redacted]. Pembrolizumab jest także wskazywany przez wytyczne kliniczne jako technologia zalecana w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej (wytyczne NCCN 2016 i ESMO 2015).

W związku z powyższym, wobec zalecania przez wytyczne zarówno NIWO jak i PEMBRO, jak i [redacted] w opinii Agencji w analizie populacji ogólnej powinno zostać przedstawione także porównanie NIWO+IPI vs PEMBRO. Wobec ograniczenia związanego z brakiem badań bezpośrednio porównujących NIWO+IPI z PEMBRO i koniecznością wykonania porównania pośredniego, zadane byłoby przeprowadzenie

choć zestawienia kosztów obydwu terapii. W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowego zestawienia kosztów w populacji pacjentów BRAF(+) z inhibitorami BRAF+MEK.

Wnioskodawca w analizie przyjął 30-letni horyzont czasowy (dodatkowo w analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki krótszego, 10-letniego horyzontu), do czego analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń. Zastanawia jednak fakt przyjęcia odmiennych założeń co do długości horyzontu i długości cyklu w modelu pomiędzy wnioskiem złożonym do AOTMiT, a modelem złożonym do oceny NICE dla skojarzenia NIWO+IPI w 2016 roku. We wniosku do NICE w modelu przyjęto 40-letni horyzont i długość cyklu wynoszącą 1 tydzień. Tygodniową długość cyklu uargumentowano faktem, że taki okres czasu jest odpowiedni m.in. do modelowania progresji choroby. Wobec powyższego zastanawiające jest zatem przyjęcie w obecnie analizowanym modelu miesięcznego cyklu.

W analizie wrażliwości wykazano stosunkowo niewielki wpływ średniej masy ciała na uzyskiwane wyniki (testowano zakres 70,00 – 93,00 kg). Masa ciała poprzez wpływ na dawkowanie wpływa także na koszt leku, co powinno zasadniczo przekładać się na wynik analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że pozostałe uwzględnione leki także są dawkowane w zależności od masy, więc wszystkie koszty zmienią się proporcjonalnie. Zgodnie z odnalezionym komunikatem FDA z 2016 roku w drugiej fazie leczenia, tj. w monoterapii NIWO, po okresie indukcji NIWO+IPI, rekomendowano zmianę dawki niwolumabu w monoterapii z 3 mg/kg mc. na 240 mg co 2 tygodnie. Dawka 240 mg NIWO co 2 tygodnie została również wprowadzona dla monoterapii NIWO. Zakres dawkowania testowany w modelu był założeniem bardziej konserwatywnym niż stała dawka wprowadzona przez FDA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

W kontekście parametrów skuteczności analitycy zwracają uwagę na przyjęcie w modelu różnych krzywych przeżycia dla NIWO+IPI oraz dla NIWO w monoterapii, mimo wykazania braku istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego w AKL.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do kosztów uwzględnionych w modelu. W modelu uwzględniono, że

Możliwe różnice w liczbie badań nie zostały jednak przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Użyteczności w modelu zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wystandaryzowanego dla warunków Wielkiej Brytanii, co stanowi pewne ograniczenie analizy ze względu na brak standaryzacji do populacji polskiej. Wnioskodawca zaznaczył, że struktura modelu oraz dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Checkmate 067 uniemożliwiły szacowanie dekrementów użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi. Wartości redukcji użyteczności przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2009. We wspomnianej publikacji nie odnaleziono jednak wartości dekrementów użyteczności dla wszystkich uwzględnionych w modelu działań niepożądanych. Założono więc, że wartość redukcji użyteczności będzie stanowić średnia z wartości minimalnej i maksymalnej z badania Beusterien 2009. W opinii analityków konieczność szacowania wartości dekrementów użyteczności stanowi ograniczenie analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez weryfikację poprawności wprowadzonych formuł, testowanie wpływu na wynik zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania NIWO+IPI w porównaniu z monoterapią IPI. W większości odnalezionych analiz nie przedstawiono wyników porównania NIWO+IPI vs NIWO. W odnalezionym dokumencie PBS 2015 NIWO+IPI przewyższało NIWO pod względem uzyskanego QALY, jednak dane kosztowe zostały zaczernione. W 10-letnim horyzoncie czasowym wynik inkrementalny QALY wyniósł 1,991 (3,290 dla NIWO+IPI i 1,299 dla NIWO) i jest większy niż oszacowany w AE wnioskodawcy (w AE wynik inkrementalny jest równy 0,780).

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy w ramach obliczeń własnych oszacowali koszt rocznej terapii NIWO+IPI oraz PEMBRO z perspektywy NFZ oraz wartości progowej ceny zbytu netto produktu Opdivo i preparatu Yervoy w wariancie z RSS.

Progowa cena zbytu netto

Obliczenia wykonano przy założeniu, że zmiennymi składającymi się na koszty terapii były zarówno koszty NIWO, jak i IPI. Wykorzystując dodatek Solver w programie MS Excel wyznaczono koszt NIWO+IPI przy ICUR równym 134 514 zł, przy założeniu braku zmian w pozostałych kosztach terapii oraz w efektach leczenia NIWO+IPI i NIWO. Następnie oszacowano procentowe zwiększenie obliczonej progowej ceny zbytu netto z RSS w stosunku do wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS oraz procentowe zwiększenie całkowitego kosztu leczenia NIWO+IPI przy uwzględnieniu progowych wartości cen hurtowych brutto z RSS na podstawie CZN z RSS.

Tabela 27. Dane wejściowe dla obliczeń progowej ceny zbytu netto NIWO i IPI

Parametr	Efekty i koszty na podstawie analizy podstawowej		Efekty na podstawie analizy podstawowej i koszty, przy jakim wartość ICUR zrównałaby się z progiem	
	NIWO+IPI	NIWO	NIWO+IPI	NIWO
Koszty leków [zł]				
Pozostałe koszty [zł]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	-		-	
Efekt [QALY]	5,629	4,85	5,629	4,85
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,779	-	0,779
ICUR [zł/QALY]	-		-	134 514

*wartość wyznaczona przy użyciu dodatku Solver w MS Excel

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo w wariancie z RSS wynosi

Tabela 28. Wyniki obliczeń progowej ceny zbytu netto NIWO i IPI

Preparat	Wnioskowana CZN z RSS [zł]	Progowa CZN [zł]
NIWO 40 mg		
NIWO 100 mg		
IPI 50 mg		
IPI 200 mg		

Koszt terapii NIWO+IPI vs PEMBRO do wystąpienia progresji

W obliczeniach nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy preparatami, a jedynie różnicę w kosztach stosowania poszczególnych terapii. Koszt 1 mg NIWO, IPI i PEMBRO przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy. Kosz 1 mg PEMBRO przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-październik 2017.

Zarówno NIWO+IPI, jak i PEMBRO, stosowane są do momentu progresji choroby - zgodnie z kryteriami RECIST dla NIWO+IPI mediana PFS na podstawie AKL to 11,5 miesiąca, a zgodnie z AWA dla PEMBRO z 2015 r. (również zgodnie z kryteriami RECIST), PFS wynosi 4,1 miesiąca.

Przyjęto dawkowanie takie samo jak w analizach wnioskodawcy, zgodnie z ChPL poszczególnych substancji. W obliczeniach uwzględniono koszt zakupu substancji czynnych oraz koszt podania leków wynoszący 486,72 zł (wartość tożsama z przyjętą w analizie wnioskodawcy). Średnią masę pacjenta również przyjęto na podstawie AE. Ograniczenie niniejszych obliczeń stanowi nieuwzględnienie kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia.

W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte dane wejściowe i wyniki porównania kosztów rocznej terapii.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji.

Substancja czynna	Dawka [mg na 1 kg m.c.]	Średnia masa [kg]	Koszt 1 mg [zł]	Koszt dawki [zł]	Dawkowanie (co ile tygodni)	Długość terapii [tyg.]	Liczba dawek w czasie terapii	Koszt podania [zł]	Liczba podań na czas terapii
NIWO w indukcji	1,0	82,44	██████	██████	3	12	4	486,72	4
IPI w indukcji	3,0		██████	██████	3	12	4		4
NIWO w podtrzymaniu	3,0		██████	██████	2	34	17		17
PEMBRO	2,0		95,18	15 693,98	3	16,4	5,47		5,47

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że koszt terapii pacjenta NIWO+IPI wynosi ok ██████ podczas gdy monoterapii PEMBRO ok 88 tys. zł.

Należy zaznaczyć, że niniejsze obliczenia nie stanowią analizy minimalizacji kosztów, a jedynie zestawienie kosztów terapii NIWO+IPI oraz PEMBRO, uwzględniające czas do wystąpienia progresji przy stosowaniu obydwu terapii. Analitycy zwracają uwagę, że czas do progresji dla NIWO+IPI jest dłuższy niż dla PEMBRO, co wskazuje na większe efekty kliniczne leczenia skojarzonego.

Tabela 30. Koszty terapii NIWO+IPI oraz PEMBRO z perspektywy NFZ.

Substancja czynna	Koszt leku w czasie terapii [zł]	Koszt podań w czasie terapii [zł]	Koszt terapii do wystąpienia progresji [zł]
NIWO w indukcji	██████	██████	██████
IPI w indukcji	██████	██████	
NIWO w podtrzymaniu	██████	██████	
PEMBRO	85 793,73	2 660,73	88 454,47

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIWO i IPI z monoterapią NIWO. Warto przy tym zaznaczyć, że wybrany przez wnioskodawcę komparator był oceniany w Agencji w 2015 r. i w AE wykazano brak efektywności-kosztowej w porównaniu z dakarbazyną i efektywność kosztową w porównaniu z wemurafenibem.

Na uwagę zasługuje fakt, że żaden z wariantów analizowanych w analizie wrażliwości w scenariuszu z RSS nie wiązał się z przekroczeniem przyjętego progu opłacalności (134 514 zł/ QALY).

W opinii Agencji oprócz monoterapii NIWO, jako komparator w AE powinien zostać również uwzględniony pembrolizumab. W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowo porównania w populacji pacjentów BRAF(+) z inhibitorami BRAF+MEK. W odpowiedzi na wezwanie Agencji do uwzględnienia PEMBRO jako komparatora, wnioskodawca powołał się na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+IPI vs PEMBRO w populacji pacjentów z ekspresją w PDL-1 poniżej 5%. Analitycy nie kwestionują faktu ograniczenia porównania pośredniego, jednak zwracają uwagę, że w analizach ekonomicznych ocenianych w innych krajach terapię NIWO+IPI porównywano także z innymi komparatorami, w tym z pembrolizumabem, co omówiono w rozdziale 5.3.1.

W 2016 roku NICE podczas oceny NIWO+IPI również zwrócił się do wnioskodawcy o uwzględnienie w analizie PEMBRO jako komparatora. Zgodnie z informacją z raportu NICE wnioskodawca uzupełnił wówczas analizę wykorzystując dane z badań Keynote-006 (PEMBRO vs IPI) i Keynote-002 (porównujące PEMBRO 10mg/kg z PEMBRO 2mg/kg oraz z czterema schematami chemioterapii – karboplatyna+paklitaksel, paklitaksel, dakarbazyne oraz temozolomid). Zwrócono wówczas uwagę, że w opinii ekspertów pod względem klinicznym najbardziej znaczącym komparatorem dla NIWO+IPI jest pembrolizumab. We wspomnianej rekomendacji wskazano na porównywalną skuteczność NIWO i PEMBRO, dodatkowo podkreślając, że zaletą PEMBRO w praktyce klinicznej jest podanie co 3 tygodnie, podczas gdy NIWO stosowane jest raz na dwa tygodnie. W rekomendacji NICE z 2016 r. ICUR w populacji BRAF(-) oszacowano na ok. 29 900 £/QALY, a w populacji BRAF+ ok. 27 900 £/QALY. W obydwu populacjach NIWO+IPI było technologią użyteczną kosztowo – ICUR nie przekroczył progu opłacalności 30 000 £/QALY. Inkrementalny zysk QALY odpowiednio dla populacji BRAF+ i BRAF- wyniósł 1,64 i 1,63 QALY w horyzoncie 40-letnim, tj. był większy niż inkrementalny zysk 0,779 QALY dla obecnie analizowanego porównania NIWO+IPI vs NIWO.

Analitycy Agencji odnaleźli również analizę ekonomiczną Baker 2017 (abstrakt konferencyjny), w której porównywano efektywność kosztową NIWO+IPI vs PEMBRO, przy uproszczonym założeniu o takiej samej skuteczności PEMBRO i NIWO na podstawie uwzględnionego w AKL badania Checkmate 067. Analizę Baker 2017 wykonano z perspektywy szwedzkiego płatnika publicznego, a ICUR wyniósł ok 112 tys. koron szwedzkich (ok. 47 163 zł/QALY, zgodnie z kursem korony szwedzkiej na 6.02.2017 r.; w Szwecji nie wyznaczono progu opłacalności), przy zysku QALY równym 1,519 (zysk większy niż inkrementalny zysk 0,779 QALY dla obecnie analizowanego porównania NIWO+IPI vs NIWO).

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

6.1.2. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w pierwszej linii w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, z ekspresją PD-L1 < 5%.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (obejmujący lata 2018 - 2020).

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący – który zakłada, że w horyzoncie czasowym analizy nie zostanie wprowadzona jakakolwiek zmiana w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu czerniaka (w tym również nie zostanie wprowadzony wnioskowany program lekowy)
- nowy – który zakłada, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Udział w rynku poszczególnych technologii stosowanych w leczeniu czerniaka oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród czterech ekspertów klinicznych. Ze względu na odmienne postępowanie medyczne w zależności od obecności mutacji w genie BRAF udziały oszacowano odmienne w populacji z potwierdzoną mutacją i w populacji bez mutacji w genie BRAF. Zgodnie z oszacowaniem ekspertów terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszym roku refundacji zostanie zastosowana u [redacted] chorych z grupy BRAF+ i u [redacted] chorych z grupy BRAF-. Założono, że docelowy poziom przejęcia rynku wnioskowanej terapii nastąpi w drugim roku analizy i będzie stosowana u [redacted] chorych z populacji BRAF+ oraz u [redacted] chorych z grupy BRAF-.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono 2 warianty oszacowania kosztu inkrementalnego:

- minimalny, w którym przyjęto najniższe parametry wagi (70 kg) i populacji pacjentów ([redacted], zależnie od analizowanego roku);
- maksymalny, w którym przyjęto najwyższe parametry wagi (93 kg) i populacji pacjentów ([redacted], zależnie od analizowanego roku).

6.1.3. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowany program lekowy dotyczy czerniaka skóry lub błon śluzowych. [redacted]

Liczebność populacji pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana została oszacowana w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród czterech polskich ekspertach klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka. W uzupełniającym badaniu ankietowym (3 ekspertów) oszacowano odsetek pacjentów z ekspresją genu PD-L1 <5% [redacted]. Wzrost liczby zachorowań w kolejnych latach oszacowano z wykorzystaniem danych dotyczących liczby zachorowań na czerniaka w Polsce w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN).

Ostatecznie oszacowano, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego wyniesie [redacted] w roku 2018, [redacted] i [redacted] pacjentów odpowiednio w latach 2019 i 2020.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty niwolumabu i ipilimumabu, koszt pozostałych interwencji stosowanych w leczeniu czerniaka (dakarbazyna, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, niwolumab, pembrolizumab), koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych. Wszystkie koszty uwzględniono na podstawie analizy ekonomicznej.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

W wariantcie uwzględniającym RSS koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy oraz komunikatów DGL NFZ o wielkości refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach lekowych i chemioterapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w roku trzecim. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 36,76 mln zł w pierwszym roku, 55,69 mln w 2 roku i o ok. 61,15 mln zł w trzecim roku.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO+IPI)	0,00	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	196 167 456	267 320 626	314 338 352	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	196 167 456	267 320 626	314 338 352	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO+IPI)	60 197 187	139 277 568	171 963 946			
Koszty pozostałe*	172 745 699	183 734 441	203 528 434			
Koszty sumaryczne	232 942 886	323 012 009	375 492 380			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanej technologii (NIWO+IPI)	60 197 187	139 277 568	171 963 946			
Koszty pozostałe*	-23 421 756	-83 586 185	-110 809 918			
Koszty sumaryczne	36 775 430	55 691 383	61 154 028			

*koszty pozostałe obejmują: dakarbazyny, karboplatyny, paklitaksel, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, dabrafenib w skojarzeniu z trametynem, pembolizumab, niwolumab i ipilimumab w monoterapii, a także pozostałe terapie skojarzonej NIWO+IPI, tj. koszty podania, monitorowania oraz koszty działań niepożądanych.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował przejęcie rynku przez terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie opinii 4 ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator wnioskodawca uwzględnił tylko niwolumab w monoterapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane uzyskane od NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3. Według tych danych liczba chorych na czerniaka w latach 2013-2017, leczona nowymi terapiami w ramach programów lekowych wynosiła od 165 do 614 pacjentów rocznie, odpowiedni w 2013 i 2017 r. Wartości uwzględnione w analizie wnioskodawcy są zbieżne z danymi udostępnionymi przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w scenariuszu podstawowym i maksymalnym.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla scenariusza minimalnego i maksymalnego z wykorzystaniem odpowiednio dolnych i górnych zakresów średniej masy ciała pacjentów i wielkości populacji.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AWB przedstawiono oszacowanie wielkości populacji na podstawie polskich danych epidemiologicznych dotyczących czerniaka (piśmiennictwo oraz Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Pomiędzy danymi epidemiologicznymi a wynikami z ankiet eksperckich występuje duża rozbieżność na temat populacji docelowej, liczebność populacji oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych była niższa niż w wynikach z ankiet eksperckich. Z tych dwóch szacunków, wnioskodawca w AWB zdecydował się wykorzystać dane z ankiet, co jest założeniem konserwatywnym. Jednakże, dane uwzględnione przez wnioskodawcę w ABW są zbliżone z najnowszymi danymi NFZ w zakresie liczebności pacjentów leczonych w programach lekowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, że ankietę i ankietę uzupełniająca została przeprowadzona odpowiednio wśród 4 i 3 polskich ekspertów specjalizujących się w leczeniu czerniaka, Agencja uznaje założenia dotyczące liczebności populacji za wiarygodne.

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął średnią masę ciała 83 kg, a liczebność populacji w roku wyjściowym wynoszącą [redacted] pacjentów. W analizie wrażliwości w scenariuszu minimalnym i maksymalnym parametry te zostały zmienione na odpowiednio: 70 kg i [redacted] pacjentów oraz 93 kg i [redacted] pacjentów. Masę ciała w scenariuszu minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła masy ciała pacjentów z badania Checkmate 067 uwzględnionego w AKL, a wielkość populacji na podstawie minimalnej i maksymalnej wartości oszacowanej przez ekspertów klinicznych. Analitycy uznali za zasadne testowanie masy ciała i wielkości populacji pacjentów. W modelu nie odnaleziono natomiast dodatkowych wariantów analizy wrażliwości opisanych przez wnioskodawcę, co stanowi ograniczenie analizy. W opisanych przez wnioskodawcę wariantach dodatkowo testowano następujące parametry: zmienne odsetki pacjentów otrzymujących chemioterapię po terapii skojarzonej, zmienne odsetki pacjentów otrzymujących ipilimumab po monoterapii niwolumabem, maksymalną i minimalną wielkość przejęcia rynku oraz przyjęcie krzywych OS i PFS dla dabrafenibu i wemurafenibu jak dla niwolumabu na podstawie wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.

W analizie przyjęto, że docelowy poziom przejęcia rynku wnioskowanej terapii wyniesie [redacted] chorych z populacji BRAF+ oraz [redacted] chorych z grupy BRAF-, co jest zbliżone z oszacowaniem ekspertów Agencji. Taki udział w rynku wynika głównie z [redacted]

[redacted] Potwierdza to oszacowanie rynku dokonane przez ekspertów Agencji, którzy wskazali, że w przypadku objęcia refundacją terapii NIWO+IPI przejmie ona udziały w rynku w pierwszej linii leczenia pacjentów BRAF+ u około 7,5% pacjentów od terapii skojarzonej BRAF+MEK.

W opinii Agencji, zasadnicze koszty związane z objęciem refundacją terapii skojarzonej NIWO+IPI będą jednak wynikały ze wzrostu udziałów ipilimumabu w rynku. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów populacja pacjentów stosujących IPI rozszerzy się o prawie 30% w populacji BRAF+ i prawie 50% w populacji BRAF-, a więc o wszystkich pacjentów, u których zostanie zastosowana pierwsza linia leczenia terapią wnioskowaną. W obecnej sytuacji refundacyjnej IPI może być stosowany wyłącznie w II linii leczenia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną liczebność populacji (odpowiednio [redacted] pacjentów na lata 2018, 2019 i 2020) wskazaną przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, a za średnią masę ciała przyjęto 70 kg (zgodnie z wartością pierwszego kwartyła z badania Checkmate 067). W wariantcie bez RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosą 28,58 mln zł w pierwszym roku, 43,18 mln zł w drugim roku i 47,41 mln zł w trzecim roku. W wariantcie z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosą [redacted]

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono maksymalną liczebność populacji (odpowiednio [redacted] pacjentów na lata 2018, 2019 i 2020) wskazaną przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, a za średnią masę ciała przyjęto 93 kg (zgodnie z wartością trzeciego kwartyła z badania CA209-067). W wariantcie bez RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosą 53,08 mln zł w pierwszym roku, 80,18 mln zł

w drugim roku i 88,04 mln zł w trzecim roku. W wariancie z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosą

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]			Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy				36,76	55,69	61,15
Scenariusz minimalny				28,58	43,18	47,41
Scenariusz maksymalny				53,08	80,18	88,04

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji dla terapii lekiem Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) w pierwszym roku wydatki z perspektywy

w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 36,76 mln zł w pierwszym roku, o ok 55,69 mln zł w drugim roku i ok. 61,15 mln zł w trzecim roku.

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające wariant minimalny i maksymalny analizy, w którym testowano średnią masę ciała pacjentów i wielkość populacji, w perspektywie NFZ bez RSS wskazują wzrost wydatków inkrementalnych odpowiednio o 28,58 i 53,08 mln zł w I roku, o 43,18 i o 80,18 mln zł w II roku, oraz o 47,41 i 88,04 mln zł w III roku. Z kolei w wariancie z RSS zakres wzrostu wydatków inkrementalnych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wynosi odpowiednio

W modelu wnioskodawcy nie odnaleziono dodatkowych wariantów analizy wrażliwości. Wyniki, które przedstawiono w papierowej wersji analizy wskazują, że największy wpływ na wyniki AWB ma przyjęcie alternatywnych wartości przejęcia udziału w rynku przez wnioskowaną terapię skojarzoną. Z opisu AWB wynika, że testowano minimalne oraz maksymalne przejęcie rynku przez terapię skojarzoną NIWO+IPI. Wariantów tych nie przedstawiono w AWA ze względu na brak możliwości ich weryfikacji. Z założeń wnioskodawcy wynika, że przejęcie rynku przez ocenianą terapię skojarzoną nastąpi głównie kosztem

. Zasadnicze koszty związane z objęciem refundacją terapii skojarzonej NIWO+IPI będą jednak wynikały ze wzrostu udziałów ipilimumabu w rynku. Nastąpi rozszerzenie populacji stosującej IPI o wszystkich pacjentów, u których zostanie zastosowana pierwsza linia leczenia terapią wnioskowaną. W obecnej sytuacji refundacyjnej IPI może być stosowany wyłącznie w II linii leczenia.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z rozpowszechniania wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach związanych z zastosowaniem tych produktów. W opinii wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonych działań nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika.

W scenariuszu bazowym przedstawionego rozwiązania oszczędnościowego założono, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ odsetek oszczędności w wysokości 9,3%. W oparciu o budżet NFZ na refundację produktów dostępnych w aptece na receptę obliczono, że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje oszczędności w wysokości 771,11 mln zł rocznie. Kwota ta jest znacząco wyższa od wydatków inkrementalnych w scenariuszu maksymalnym na refundację wnioskowanej terapii.

Tabela 35. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Parametr	Interwencja oszczędnościowa dotycząca wszystkich grup limitowych (w oparciu o planowany na 2017 r. budżet NFZ na refundację cen leków)	
	Perspektywa NFZ [mln zł] (z RSS)	Perspektywa NFZ [mln zł] (bez RSS)
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny BIA		221,30
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania(scenariusz bazowy)		771,11
Różnica		-549,81

Scenariusz pesymistyczny przedstawionego rozwiązania oszczędnościowego dla przykładowej grupy limitowej (178.2) prowadzi do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ w wysokości 62,81 mln zł rocznie, co przekracza koszty inkrementalne wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego produktu () zł w wariantcie z RSS i 61,15 mln zł w wariantcie bez RSS w III roku analizy). Gdyby jednak wziąć pod uwagę scenariusz maksymalny bez RSS dla wnioskowanej terapii (80,18 i 88,04 mln zł na rok II i III), oszczędności te nie wystarczyłyby do pokrycia kosztów refundacji wnioskowanej terapii.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego w podziale na poszczególne części tego programu. Wg Narodowego Funduszu Zdrowia wnioskowany PL powinien stanowić część obecnego programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43), w ramach którego refundowane są monoterapie niwolumabem, pembrolizumabem i ipilimumabem.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) we wskazaniu: zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak 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 8.02.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Opdivo*, *Yervoy*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (w tym jedna warunkową) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (pCODR 2017 i NICE 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne i efektywność kosztową w stosunku do niwolubamu lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii (pCODR) oraz w stosunku do pembrolizumabu (NICE 2016). W rekomendacji negatywnej NCPE 2016 głównie zwraca się uwagę na nieefektywność kosztową w porównaniu do ipilimumabu w monoterapii, pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem.

Pomimo zapisu w charakterystyce produktu leczniczego, że w zakresie zwiększenia PFS, NIWO+IPI jest bardziej skuteczne niż NIWO w monoterapii tylko u pacjentów z niską ekspresją genu PD-L1, Rada NICE doszła do wniosku, że w obecnej sytuacji nie ma wystarczających dowodów aby ograniczyć refundacji tylko do populacji z małą ekspresją PD-L1, ponieważ nie określono jednoznacznie punktu odcięcia PD-L1, dla którego można by wnioskować o odpowiedzi na leczenie i PFS. W rekomendacji kanadyjskiej pCODR 2017 zwrócono uwagę, że poziom ekspresji PD-L1 może wpływać na odpowiedź na leczenie, jednak informacje na ten temat nie są spójne i poziom ekspresji wspomnianego genu nie powinien wpływać na decyzję o leczeniu. Z kolei w rekomendacji irlandzkiej NCPE 2016 również odwołano się do wspomnianego zapisu w ChPL, przy czym podkreślono, że zastosowanie NIWO+IPI u wszystkich pacjentów, niezależnie od ekspresji PD-1L może skutkować zwiększeniem ryzyka narażenia pacjentów na bardziej toksyczną terapię, która nie będzie bardziej skuteczna u tych osób niż monoterapia NIWO.

W Kanadzie (pCODR 2017) leczenie ograniczono do 1. linii, z kolei w rekomendacji NICE 2016 podano jedynie informację, że w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy NIWO+IPI porównywano z komparatorami w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, co pozwala wnioskować, że NIWO+IPI ma być stosowane w 1. linii. W rekomendacji irlandzkiej (NCPE 2016) podano jedynie informację, że wnioskodawca wnosi o objęcie NIWO+IPI refundacją w ramach leczenia czerniaka w leczeniu szpitalnym, bez określenia linii leczenia w jakiej ma być wspomniane skojarzenie.

W żadnej rekomendacji nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
pCODR 2017 (Kanada)	zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak (zarówno BRAF+, jak i BRAF-)	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Rada ekspercka pCODR rekomenduje terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka ze względu na pozytywne efekty kliniczne (poprawa PFS i OS) i efektywność kosztową w porównaniu do monoterapii niwolumabem lub ipilimumabem.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016 (Wielka Brytania)	zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak u dorosłych chorych	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa – tylko w przypadku, gdy firma zapewni ipilimumab za zniżką zaakceptowaną w schemacie dostępu pacjenta (ang. patient access scheme).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> NICE rekomenduje terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka ze względu na wyższą efektywność kosztową w porównaniu do stosowania pembrolizumabu (komparator). ICER dla terapii skojarzonej w porównaniu do stosowania pembrolizumabu wyniósł mniej niż 30 000 funtów/QALY. Komisja NICE zgodziła się ze stwierdzeniem, że terapia niwolumabem i ipilimumabem jest obiecująca w leczeniu czerniaka niezależnie od statusu mutacji BRAF, ale tyko u pacjentów którzy mogą tolerować potencjalne działania niepożądane.</p>
NCPE 2016 (Irlandia)	zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> NCPE nie rekomenduje terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka ze względu na nieefektywność kosztową (we wskazanej przez firmę cenie) w porównaniu do ipilimumabu w monoterapii, pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trameten bem, w leczeniu powyższego wskazania.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Opdivo 40 mg, 100mg			Yervoy 50 mg, 200mg		
Austria	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń – refundacja przed oceną AMNOG na podstawie oceny z dnia 22 grudnia 210 r. o reformie rynku leków	nie	100%	brak ograniczeń – refundacja przed oceną AMNOG na podstawie oceny z dnia 22 grudnia 210 r. o reformie rynku leków	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2017). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Tylko w jednym kraju (Holandia) stosowane są instrumenty podziału ryzyka dla niwolumabu. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.11.2017, znak PLA.4600.555.2016.PB.5 (data wpływu do AOTMiT 24.11.2017 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium)
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium)

we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1<5%.

Wnioskowana terapia skojarzona nie była do tej pory oceniana w Agencji i nie jest refundowana w Polsce. W AOTMiT oceniano natomiast każdy z leków w monoterapii: Opdivo (niwolumab) w I lub II linii leczenia oraz Yervoy (ipilimumab) w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Oba leki uzyskały pozytywne rekomendacje i są obecnie refundowane przez NFZ w tym wskazaniu. W leczeniu czerniaka w 2016 roku oceniano także inną terapię skojarzoną: dabrafenib + trametynib. Otrzymała ona negatywną rekomendację zarówno RP jak i Prezesa AOTMiT, ale obecnie jest refundowana w Polsce w tym wskazaniu. W tym samym roku oceniano również terapię wemurafenib+kobimetynib, która otrzymała negatywną rekomendację Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (terapia ta jest również obecnie refundowana).

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka. Stopnie III i IV charakteryzują się przerzutami w węzłach chłonnych (III) oraz w odległych narządach (IV). W przypadku uogólnienia nowotworu nieleczeni chorzy umierają zwykle w <12 mies. 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 w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II - 74%, III – 41%, IV - <10%.

Aktualne postępowanie medyczne opiera się na leczeniu chirurgicznym (usunięcie zmiany wraz marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby), chemioterapii (dakarbazyna), immunoterapii (niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab), leczeniu inhibitorami BRAF (dabrafenib, wemurafenib), leczeniu inhibitorami MEK (trametynib, kobimetynib) oraz rzadziej radioterapii. Najnowsze odnalezione wytyczne, w leczeniu czerniaka zaawansowanego, rekomendują również stosowanie terapii skojarzonych, takich jak dabrafenib+trametynib wemurafenib+kobimetynib czy niwolumab+ipilimumab.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej NIWO+IPI we wnioskowanym wskazaniu wskazał niwolumab w monoterapii. Jako potencjalne komparatory rozważano również dabrafenib+trametynib, wemurafenib+kobimetynib (dla subpopulacji BRAF+) oraz pembrolizumab (zarówno dla populacji BRAF+ i BRAF-), które są refundowane przez NFZ we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie zdecydował się na przeprowadzenie porównania z tymi terapiami ponieważ nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących te komparatory z wnioskowaną interwencją. Ipilimumab w monoterapii nie był rozważany jako potencjalny komparator, ponieważ zgodnie z zapisami programu lekowego B.59 może on być stosowany wyłącznie w drugiej linii leczenia natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym badaniem włączonym do przeglądu wnioskodawcy było randomizowane badanie Checkmate 067, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIWO+IPI z monoterapią NIWO. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla populacji z ekspresją PD-L1 < 5% w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 35,7 - 38 miesięcy).

Wyniki AKL wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego. Ryzyko zgonu po 3 latach obserwacji było mniejsze w grupie badanej niż w grupie komparatora, a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie NIWO+IPI.

Wśród wyników odnoszących się do populacji ogółem, w grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI korzystniej wypadły wyniki 3-letniego przeżycia bez kolejnej terapii, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz [redacted] w porównaniu do grupy leczonej monoterapią NIWO. W obu grupach nie została osiągnięta mediana czasu odpowiedzi na leczenie.

Dostępne wyniki, w najkrótszym okresie obserwacji, wskazują, że terapia skojarzona NIWO+IPI jest skuteczniejsza (wg przeżycia bez progresji choroby) od monoterapii NIWO w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%. W populacji PD-L1 ≥ 5% pomiędzy pacjentami stosującymi NIWO+IPI oraz NIWO wyniki są zbliżone. Również wyniki pomiędzy populacją ogólną a subpopulacją PD-L1 < 5% są na podobnym poziomie, jednak należy zwrócić uwagę, iż grupa pacjentów z PD-L1 < 5% stanowiła tylko ok. 25% całkowitej populacji badania.

Ograniczeniem AKL jest prezentacja w publikacjach niektórych wyników tego badania jedynie w formie graficznej lub bez podziału na subpopulację PD-L1 < 5%.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Checkmate 067 zostały przedstawione dla populacji ogółem. W grupie leczonej terapią skojarzoną raportowano więcej zgonów, ale wynik nie był istotny statystycznie. Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI istotnie statystycznie rzadziej raportowano utratę pacjentów z powodu progresji choroby ale istotnie statystycznie częściej tracono pacjentów z powodu toksyczności leku. W grupie tej istotnie statystycznie częściej występowały też zdarzenia niepożądane III i IV stopnia związane z leczeniem, takie jak: biegunki, zmęczenia, wysypki, zapalenia jelita grubego czy zwiększenie aktywności AlAT i AspAT. W grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI większe było również ryzyko wystąpienia: świądu, nudności, gorączki, zmniejszenia apetytu, wymiotów, niedoczynności tarczycy, duszności czy bólu stawów lub głowy, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Większe, i istotne statystycznie, było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną NIWO+IPI.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIWO i IPI z monoterapią NIWO. W opinii Agencji jako komparator w AE powinien zostać również uwzględniony PEMBRO. W odpowiedzi na wezwanie Agencji do uwzględnienia PEMBRO jako komparatora, wnioskodawca powołał się na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIWO+IPI vs PEMBRO w populacji pacjentów z ekspresją w PDL-1 < 5%. Analitycy nie kwestionują faktu ograniczenia porównania pośredniego, jednak zwracają uwagę, że w AE ocenianych w innych krajach (m. in NICE 2016) terapię NIWO+IPI porównywano także z innymi komparatorami, w tym z PEMBRO.

W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowo porównania z inhibitorami BRAF+MEK dla populacji BRAF+.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową NIWO+IPI w porównaniu z NIWO. Stosowanie NIWO+IPI w miejsce NIWO jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR przy uwzględnieniu RSS wyniósł [redacted] zł/QALY, tj. poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY), o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z niewiarygodnym oszacowaniem przez wnioskodawcę progowej CZN analitycy wykonali obliczenia własne. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez analityków wartość progowa CZN produktu Opdivo w wariantcie z RSS wynosi [redacted] Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanych cen zbytu netto obydwu preparatów.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że koszt terapii pacjenta NIWO+IPI wynosi ok. [redacted] podczas gdy monoterapii PEMBRO ok 88 tys. zł.

Należy zaznaczyć, że niniejsze obliczenia nie stanowią analizy minimalizacji kosztów, a jedynie zestawienie kosztów terapii NIWO+IPI oraz PEMBRO, uwzględniające czas do wystąpienia progresji przy stosowaniu obydwu terapii. Analitycy zwracają uwagę, że czas do progresji dla NIWO+IPI jest dłuższy niż dla PEMBRO, co wskazuje na większe efekty kliniczne leczenia skojarzonego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w roku trzecim. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 36,76 mln zł w pierwszym roku, 55,69 mln w 2 roku i o ok. 61,15 mln zł w trzecim roku.

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające wariant minimalny i maksymalny analizy, w którym testowano średnią masę ciała pacjentów i wielkość populacji, w perspektywie NFZ bez RSS wskazują wzrost wydatków inkrementalnych odpowiednio o 28,58 i 53,08 mln zł w I roku, o 43,18 i o 80,18 mln zł w II roku, oraz o 47,41 i 88,04 mln zł w III roku. Z kolei w wariancie z RSS zakres wzrostu wydatków inkrementalnych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wynosi odpowiednio [redacted]

Z założeń wnioskodawcy wynika, że przejęcie rynku przez ocenianą terapię skojarzoną nastąpi głównie kosztem [redacted]. Zasadnicze koszty związane z objęciem refundacją terapii skojarzonej NIWO+IPI będą jednak wynikały ze wzrostu udziałów ipilimumabu w rynku. Nastąpi rozszerzenie populacji stosującej IPI o wszystkich pacjentów, u których zostanie zastosowana pierwsza linia leczenia terapią wnioskowaną. W obecnej sytuacji refundacyjnej IPI może być stosowany wyłącznie w II linii leczenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wg Narodowego Funduszu Zdrowia wnioskowany PL powinien stanowić część obecnego programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, w ramach którego refundowane są monoterapia niwolumabem, pembrolizumabem i ipilimumabem.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (w tym jedna warunkową) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2016, pCODR 2017) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii oraz w stosunku do pembrolizumabu. W rekomendacji negatywnej (NCPE 2016) głównie zwraca się uwagę na nieefektywność kosztową w porównaniu do ipilimumabu w monoterapii, pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametenibem.

Pomimo zapisu w charakterystyce produktu leczniczego, że w zakresie zwiększenia PFS, NIWO+IPI jest bardziej skuteczne niż NIWO w monoterapii tylko u pacjentów z niską ekspresją genu PD-L1, Rada NICE doszła do wniosku, że w obecnej sytuacji nie ma wystarczających dowodów aby ograniczyć refundacji tylko do populacji z małą ekspresją PD-L1, ponieważ nie określono jednoznacznie punktu odcięcia PD-L1, dla którego można by wnioskować o odpowiedzi na leczenie i PFS. W rekomendacji kanadyjskiej pCODR 2017 zwrócono uwagę, że poziom ekspresji PD-L1 może wpływać na odpowiedź na leczenie, jednak informacje na ten temat nie są spójne i poziom ekspresji wspomnianego genu nie powinien wpływać na decyzję o leczeniu. Z kolei rekomendacji irlandzkiej NCPE 2016 również odwołano się do wspomnianego zapisu w ChPL, przy czym podkreślono, że zastosowanie NIWO+IPI u wszystkich pacjentów, niezależnie od ekspresji PD-1L może skutkować zwiększeniem ryzyka narażenia pacjentów na bardziej toksyczną terapię, która nie będzie bardziej skuteczna u tych osób niż monoterapia NIWO.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza kliniczna nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono uzasadnienia dla oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w badaniu Larkin 2015 oraz nie wykonano wspomnianej oceny dla badania Wolchok 2013.</p>	?	Uzupełniono, jednak nie przedstawiono uzasadnienia oceny.
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w przedstawionej analizie nie uwzględniono ograniczenia populacji zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego, tj. nie uwzględniono ograniczenia populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1 <5%.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>3. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1. Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) w analizie nie uwzględniono kosztów oceny ekspresji PDL-1;</p> <p>b) analizy nie są spójne w zakresie uwzględnionych komparatorów w poszczególnych częściach raportu, tj. nie uwzględniono pembrolizumabu jako komparatora. Mimo braku badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem z terapią pembrolizumabem, pembrolizumab jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii. W związku z powyższym Agencja uważa za zasadne, w oparciu o wytyczne HTA przedstawienie przynajmniej zestawienia kosztów i konsekwencji wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji względem leczenia pembrolizumabem.</p>	?	Uwzględniono koszty oceny ekspresji PD-L. Nie wykonano zestawienia kosztów dla porównania NIWO+IPI vs PEMBRO.
<p>4. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust.2 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) wyjaśnienia na temat założeń, na podstawie których oszacowano cenę progową dla preparatu Opdivo są niewystarczające;</p> <p>b) wnioskodawca nie przedstawił wyników oszacowania ceny progowej dla terapii łączonej. Ceny progowe</p>	?	Wyniki obliczeń dokonanych przez wnioskodawcę są mało wiarygodne i ciężkie do weryfikacji. Z tego względu Agencja przeprowadziła obliczenia własne w zakresie ceny progowej.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
oszacowane zostały jedynie dla leku Opdivo, będącego składową wnioskowanej technologii medycznej. Zgodnie z wnioskiem objęcie refundacją dotyczyć ma terapii łączonej, w związku z tym niezbędne jest oszacowanie ceny progowej dla tej terapii łącznie, nie zaś tylko dla jednego z wnioskowanych leków;		
<p>5. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) nie uzasadniono wyboru badań wykorzystanych jako źródła danych o odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w 2. linii leczenia.</p> <p>b) nie uzasadniono wyboru publikacji Beusterien 2009 jako źródła danych o wartości redukcji użyteczności.</p>	TAK	Uzasadniono.
<p>W przedstawionej analizie nie uwzględniono ograniczenia populacji zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego, tj. nie uwzględniono ograniczenia populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1 <5% i kosztów oceny ekspresji PDL-1. W związku z powyższym analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących wymagań:</p> <p>6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowanej rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia) lub przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Analiza nie zawiera również oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	TAK	Uwzględniono
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przedstawionej analizie wpływu na budżet</p>	TAK	Uwzględniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>założono bardzo mały udział wnioskowanej technologii na rynku BRAF(+) w scenariuszu nowym (pacjentów) w porównaniu do monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem (łącznie ok pacjentów). W związku z faktem, że udział poszczególnych terapii w rynku jest parametrem niepewnym, a jednocześnie mocno wpływającym na wyniki analizy, w opinii Agencji w ramach analizy wrażliwości należy przetestować udziały w rynku poszczególnych terapii.</p>		
<p>9. Analizy, o których mowa w § 1 nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. ust.1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wnioskodawca nie załączył źródła ani wystarczających do jednoznacznej identyfikacji danych bibliograficznych opisanego w bibliografii AE jako „Cost-Effectiveness Model of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced Melanoma. Preliminary results considering US Perspective. Technical Report, version 4. Final 2016. Data on file.”, wykorzystanego w przygotowaniu analizy.</p>	TAK	Dostarczono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

Brak

Analiza problemu decyzyjnego:

Nie przeprowadzono porównania z innymi komparatorami (pembrolizumabem czy terapiami skojarzonymi: inhibitor BRAF+MEK). Nie przedstawiono informacji odnośnie konfliktu interesów ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę.

Analiza kliniczna:

Nie wyjaśniono powodów nie włączenia do analizy klinicznej wyników wtórnego badania Long 2016. Nie załączono skali RECIST wg, której oceniano punkt końcowy: całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

Analiza ekonomiczna:

Brak.

Analiza wpływu na budżet:

Brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Larkin 2015	J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P.F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M.S. Carlino, J.B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G.A. McArthur, P.A. Ascierto, G.V. Long, M.K. Callahan, M.A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L.M. Rollin, C. Horak, F.S. Hodi, and J.D. Wolchok. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2015.
Wolchok 2017	J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J.-J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, J. Wagstaff, D. Schadendorf, P.F. Ferrucci, M. Smylie, R. Dummer, A. Hill, D. Hogg, J. Haanen, M.S. Carlino, O. Bechter, M. Maio, I. Marquez-Rodas, M. Guidoboni, G. McArthur, C. Lebbé, P.A. Ascierto, G.V. Long, J. Cebon, J. Sosman, M.A. Postow, M.K. Callahan, D. Walker, L. Rollin, R. Bhore, F.S. Hodi, and J. Larkin. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2017.
Wolchok 2016	J. D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J.-J. Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Dirk Schadendorf, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, R. Dummer, A. Hill, J. Haanen, M. Maio, G. McArthur, D. Walker, J. Jiang, C. Horak, J. Larkin, F. Stephen Hodi. Updated Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (Checkmate 067). Presented at the ASCO annual meeting, 2016.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EC 2016	C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild, P. Saiag, M. Middleton, L. Bastholt, J.J. Grob, J. Malvehy, J. Newton-Bishop, A. J. Stratigos, H. Pehamberger, A.M. Eggermont. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016, <i>European Journal of Cancer</i> 63 (2016) 201e217
ESMO 2015	R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U. Keilholz. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), Melanoma, version 1.2018-October 11, 2017. National Comprehensive Cancer Network®
NCPE 2016	Cost-effectiveness of nivolumab with ipilimumab (Opdivo® with Yervoy®) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma. National Centre for Pharmacoeconomics, 2016
NICE 2016	Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. National Institute for Health and Care Excellence. 2016
NICE 2015	Melanoma: assessment and management, National Institute for Health and Care Excellence, 2015
NCI 2018	Melanoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute. 2018
pCODR 2017	pCODR Expert Review Committee, final recommendation. pan-Canadian Oncology Drug Review. 2017
PTOK 2013	P. Rutkowski, P. Wysocki, Czerniaki Skóry, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2013
Rutkowski 2016	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. <i>Oncol Clin Pract</i> 2015; 11: 216–231.

Pozostałe publikacje

AWA Keytruda	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Keytruda (pembrolizumab) nr: OT.4351.53.2015
AWA Tafinlar i Mekinist	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) nr: OT.4351.19.2016
Baker 2017	T. Baker, V. Frederico Paly, J. Sabater, C. Holmberg, M. Hultberg, J. Lundstrom, O. Chirita. Cost-effectiveness of nivolumab in combination with ipilimumab in first-line treatment of advanced melanoma in Sweden: Analysis using 28-month overall survival from Checkmate 067. Presented at the ISPOR 20th Annual European Congress Glasgow, Scotland, 4-8 November, 2017.

Beusterien 2009	K.M. Beusterien, S.M. Szabo, S. Kotapati, J. Mukherjee, A. Hoos, P. Hersey, M.R. Middleton and A.R. Levy. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. <i>British Journal of Cancer</i> (2009)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy
Hodi 2016	F. Hodi, J. Chesney, A.Pavlick, C.Robert, K.Grossmann, D. McDermott, G.Linette, N. Meyer, J.Giguere, S. Agarwala, M.Shaheen, M. Ernstoff , D.Minor, A. Salama, M. Taylor, P. Ott, C.Horak, P.Gagnier, J. Jiang, J. Wolchok, M.Postow. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2016
Long 2016	GV. Long,J. Larkin, P.A. Ascierto, F.S Hodi, P. Rutkowski,V. Chiarion Sileni, J. Hassel, C. Lebbé,A. Pavlick, J. Wagstaff, D. Schadendorf, R. Dummer, D. Hogg, J. Haanen, P. Corrie, C. Hoeller, C. Horak, J. Wolchok, C. Robert. PD-L1 Expression as a Biomarker for Nivolumab(NIVO) Plus Ipilimumab (IPI) and NIVO Alone in Advanced Melanoma (MEL): A Pooled Analysis. Presented at the European Society for Medical Oncology 41st Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark
Polkowska 2017	M. Polkowska, P. Ekk-Cierniakowski, E. Czepielewska, W.Wysoczański, W. Matusiewicz, M. Kozłowska-Wojciechowska. Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2017 Oct;143(10):2087-2094
PTOK 2013	P. Rutkowski, P. Wysocki, Czerniaki Skóry, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2013
Robert 2017	C. Robert, G. V. Long, J. Schachter, A. Arance, J. J. Grob, L. Mortier, A. Daud, M. S. Carlino, C. M. McNeil, M. Lotem, J. M. G. Larkin, P. Lorigan, B. Neyns, C. U. Blank, T. Petrella, O. Hamid, H. Zhou, B. Moreno, N. Ibrahim, A.Ribas. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. <i>J Clin Oncol</i> 35, 2017 (suppl; abstr 9504)
Rutkowski 2016	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. <i>Oncol Clin Pract</i> 2015; 11: 216–231.
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Wolchok 2013	Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Harriet Kluger, M.D., Margaret K. Callahan, M.D., Ph.D., Michael A. Postow, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Alexander M. Lesokhin, M.D., Neil H. Segal, M.D., Ph.D., Charlotte E. Ariyan, M.D., Ph.D., Ruth-Ann Gordon, B.S.N., Kathleen Reed, M.S., Matthew M. Burke, M.B.A., M.S.N., Anne Caldwell, B.S.N., Stephanie A. Kronenberg, B.A., Blessing U. Agunwamba, B.A., Xiaoling Zhang, Ph.D., Israel Lowy, M.D., Ph.D., Hector David Inzunza, M.D., William Feely, M.S., Christine E. Horak, Ph.D., Quan Hong, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Jon M. Wigginton, M.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Mario Sznol, M.D. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2013.
Zaragoza 2015	J. Zaragoza, A. Caille, N. Beneton, G. Bens, F. Christiann, H. Maillard and L. Machet. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma, <i>British Journal of Dermatology</i> , 2015

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, ██████████, Kraków 2018.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV ██████████, Kraków 2018.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, ██████████, Kraków 2018.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, ██████████, Kraków 2018.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, ██████████ Kraków 2018.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku dla leku niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, zgodnie z uwagami AOTMiT.