



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opracowanie dotyczące oceny wpływu  
wprowadzenia zmian w dotychczasowym  
dawkowaniu leków Keytruda (pembrolizumab) oraz  
Opdivo (niwolumab) na wnioskowanie  
z analiz HTA dla tych leków**

Nr: OT.4320.19.2018

Data ukończenia: 15 listopada 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o., MSD Polska Dystrybucja Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o., MSD Polska Dystrybucja 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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., MSD Polska Dystrybucja Sp z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane
<b>auto ASCT</b>	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>cHL</b>	Klasyczny chłoniak Hodgkina
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DCT</b>	Docetaksel
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuca
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>ESMO</b>	European Society for medical Oncology
<b>GC</b>	Rak żołądka
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>KCP</b>	Klasyczna chemioterapia paliatywna
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuc
<b>NIWO</b>	Niwolumab
<b>NFZ (OW NFZ)</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia (Oddział wojewódzki NFZ)
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość
<b>Q2W/Q3W/Q4W</b>	Co 2/3/4 tygodnie
<b>OPR</b>	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci
<b>PEMBRO</b>	Pembrolizumab
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby
<b>PMX</b>	Pemetreksed
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka

---

<b>SCCHN</b>	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
<b>SoC</b>	Standardowa opieka kliniczna
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UC</b>	Rak urotelialny
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>3</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o opracowaniu</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leków Opdivo i Keytruda</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Wpływ zmiany dawkowania na wnioskowanie z analiz HTA</b> .....	<b>24</b>
4.1. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	24
4.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet .....	25
<b>5. Podsumowanie</b> .....	<b>30</b>
<b>6. Piśmiennictwo</b> .....	<b>34</b>

# 1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	05.10.2018
i znak pisma zlecającego	PLR.4604.663.2018.PB

Przedmiot wniosku:

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących ponownej oceny leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (nivolumab) w świetle zmiany dawkowania w charakterystykach przedmiotowych produktów leczniczych w kontekście art. 33 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

*Typ zlecenia:* art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

*Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):*

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

**Tabela 1. Oceniane technologie medyczne refundowane w ramach programów lekowych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	Nivolumabum	5909991220518	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania
	1 fiol.po 4 ml		5909991220501	
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	Pembrolizumabum	5901549325126	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.		5901549325003	

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5.10.2018 r., znak PLR.4604.663.2018.PB (data wpływu do AOTMiT: 5.10.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących ponownej oceny leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) w świetle zmiany dawkowania w charakterystykach przedmiotowych produktów leczniczych w kontekście art. 33 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dodatkowo Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o odpowiedź na pytanie, „czy fakt zmiany dawkowania tych leków przed datą pierwotnej oceny przez AOTMiT mógłby mieć wpływ na wydanie opinii o innej treści”.

Zgodnie z art. 33 ust. 1 ustawy o refundacji Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

- 1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;
- 2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;
- 3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3–10; tj. dot.:
  - istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją,
  - skuteczności klinicznej i praktycznej,
  - bezpieczeństwa stosowania,
  - relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
  - stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w porównaniu z wnioskowanym,
  - konkurencyjności cenowej,
  - wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
  - istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania;
- 4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4 (tj. zobowiązanie do zapewnienia ciągłości dostaw wraz z określeniem rocznej wielkości dostaw podanej w ujęciu miesięcznym, w przypadku objęcia refundacją), nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Zgodnie z art. 33 ust. 2 ustawy o refundacji uchylenie decyzji administracyjnej o objęciu refundacją następuje po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości w przypadkach 1-3 wymienionych powyżej.

Dawkowanie niwolumbu zostało zmienione decyzją EMA z 23 kwietnia 2018 r. z wcześniej zarejestrowanej dawki 3 mg/kg m.c. podawane co 2 tygodnie (Q2W) na następujące schematy:

- 240 mg podawane co 2 tygodnie (Q2W) we wskazaniach czerniak (monoterapia), rak nerkowokomórkowy (RCC), niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL), płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN) oraz rak urotelialny (UC), lub
- 480 mg podawane co 4 tygodnie (Q4W) we wskazaniach czerniak (monoterapia) oraz rak nerkowokomórkowy (RCC).

Dawkowanie niwolubambu zależne od masy ciała obowiązuje nadal w leczeniu skojarzonym (z ipilimumabem) i uzupełniającym czerniaka.

Zmiana dawkowania leku Keytruda (decyzja EMA z 2 sierpnia 2018 r.) z 2 mg/kg m.c. podawane co 3 tygodnie (Q3W) na 200 mg Q3W dotyczy wskazań: czerniak oraz leczenie 2-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP). Kolejne wskazania leku, tj. leczenie 1-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc, klasyczny chłoniak Hodgkina oraz rak urotelialny, zostały od razu zarejestrowane do stosowania w nowej (niezależnej od masy ciała) dawce.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono zestawienie Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa Agencji wydanych dla leków Opdivo i Keytruda przed zmianą dawkowania tych leków. W raporcie przedstawiono również wpływ zmiany dawkowania na wyniki analiz ocenianych przez AOTMiT.

### 3. Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leków Opdivo i Keytruda

W tabelach poniżej przedstawiono Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji wydane dla leków Opdivo i Keytruda na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji wraz z uzasadnieniem i wskazaniem, czy leki te są obecnie refundowane w danym wskazaniu.

#### Opdivo

Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) oceniany był w Agencji ośmiokrotnie. 5 razy otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości i 3 razy otrzymał rekomendacje pozytywne (w tym jedna pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Spośród wszystkich zarejestrowanych wskazań dla niwolumabu nie był on oceniany w Agencji wyłącznie w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Nowe (tj niezależne od masy ciała pacjenta) dawkowanie niwolumabu zostało wpisane do ChPL 25 kwietnia 2018 r, a więc przed datą wydania stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji, ale po zakończeniu analizy weryfikacyjnej dla tego leku w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani po niepowodzeniu leczenia na bazie platyny. Pozostałe rekomendacje zostały wydane przed datą wprowadzenia zmiany dawkowania.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 niwolumab jest refundowany w ramach 4 programów lekowych, tj.: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” (B.59) – wyłącznie w monoterapii, „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (B.6), „Leczenie raka nerki (ICD 10: C64)” (B.10) i „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” (B.100).



Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące leku Opdivo

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
<p style="text-align: center;"><b>OT.4331.6.2018</b> <b>nr BIP 44/2018</b></p> <p style="text-align: center;"><b>"Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)"</b></p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa Agencji nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml;</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem klasycznej chemioterapii. Wykazano wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu o 30% względem klasycznej chemioterapii dla 18 miesięcy obserwacji oraz mniejsze o 21% ryzyko zgonu w grupie niwolumabu. Jednocześnie niwolumab charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż chemioterapia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysokie koszty stosowania niwolumabu oraz niepewność co do wyników analizy klinicznej w opinii Prezesa Agencji zasadne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej.</p>	Brak refundacji
	<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml,</li> </ul> <p>we wskazaniach: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Jednocześnie Rada proponuje wprowadzenie do programu lekowego zmian, wynikających z uwag wyrażonych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Badania kliniczne dobrej jakości wskazują na przedłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych</p>	

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>niwolumabem, względem klasycznej chemioterapii, przy lepszym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>W okresie obserwacji ok. 18 miesięcy analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu w populacji pacjentów leczonych NIWO w stosunku do klasycznej chemioterapii. Wynik był istotny statystycznie, a w dłuższym okresie obserwacji istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP była nadal obserwowana.</p> <p>Wyniki analizy wskazują, że niwolumab stosowany w nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny jest nieefektywny kosztowo zarówno w wariancie bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w porównaniu do chemioterapii paliatywnej.</p>	
<p><b>OT.4331.2.2018</b> <b>nr BIP 14/2018</b> <b>„Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml;</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.</p>	<p>Brak refundacji</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518,</li> <li>• 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny, w ramach programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego, mierzone w okresach 3-miesięcznych, wskazują, że wnioskowana technologia może być skuteczniejszą terapią leczenia raka urotelialnego niż paklitaksel, docetaksel czy</p>	

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>gemcytabina, ale głównie w dłuższym okresie leczenia.</p> <p>Brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących niwolumab w analizowanym wskazaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina).</p> <p>Konieczne są dalsze badania skuteczności i bezpieczeństwa leku, który nie wykazuje, w chwili obecnej, efektywności kosztowej.</p>	
<p><b>OT.4331.11.2017</b> <b>nr BIP 186/2017</b> <b>„Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 20/20167 z dnia 16 marca 2018 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml;</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml;</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie Checkmate 067, 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. Zgodnie z wynikami tego badania stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z istotną statystycznie przewagą obejmującą: dłuższą o 4,6 miesiąca medianę przeżycia wolnego od progresji (11,5 msc vs 6,9 msc), wyższą o 78% szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (56% vs 42%), wyższą o 62% szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (36% vs 26%). Nie wykazano jednakże statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite czy też całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, konstrukcja badania nie uwzględniała oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.</p> <p>Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż brak jest badań umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej terapii z pozostałymi możliwymi komparatorami: pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynem lub wemurafenem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana terapia w porównaniu z monoterapią ipilimumabem jest kosztowo efektywna. Na niepewność przedstawionego wyniku wpływa fakt, iż w przedstawionych badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia. Natomiast stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem utraty pacjentów z powodu toksyczności leku (ryzyko względne wynosiło 3,12 [95% CI: 2,3; 4,28]), co wskazuje, że leczenie mogło wpływać na jakość życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest (podobnie jak w przypadku analizy klinicznej) brak porównania z pozostałymi refundowanymi komparatorami.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml,</li> </ul>	<p>Brak refundacji</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml,</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml;</li> <li>• Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml;</li> </ul> <p>w ramach istniejących grup limitowych dla wnioskowanych leków i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia przedmiotowego leczenia do istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Jedno badanie RCT - Checkmate 067, w którym oceniono 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. Terapia skojarzona w porównaniu do terapii niwolumabem wydłużała przeżycie bez progresji o 4,6 miesiąca i nieznamienicie zmniejszając umieralność całkowitą o 18%. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest porównywalny do profilu tych samych leków stosowanych w monoterapii.</p> <p>Koszt dodatkowego QALY, przy zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii, jest poniżej ustawowego progu efektywności kosztowej. Z uwagi na zwiększenie dotychczasowej populacji chorych i znacząco większy wpływ na budżet płatnika Rada uważa za zasadne pogłębienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p>	
<p><b>OT.4351.20.2017</b>  <b>nr BIP 064/2017</b>  <b>„Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 43/2017 z dnia 12 lipca 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml;</li> <li>• Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml;</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego "leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z leczeniem standardowym wskazanym, jako refundowany komparator we wnioskowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu oraz dla leczenia standardowego, ale wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone.</p> <p>Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem przeprowadzono bowiem na niewielkiej liczbie pacjentów i z krótkim okresem obserwacji. Są to badania jednoramienne otwarte obciążone ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak danych porównawczych.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od przyjętej perspektywy i stosowania umowy podziału ryzyka.</p> <p>Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości</p>	<p>Program lekowy B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>użyteczności. Prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej-użyteczności nivolumabu względem standardowego leczenia jest zerowe.</p> <p>Wyniki analizy inkrementalnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że finansowanie nivolumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z dwóch lat programu niezależnie od zastosowania umowy podziału ryzyka. Wskazane zatem jest pogłębienie umowy podziału ryzyka poprzez dodatkowe obniżenie kosztów terapii.</p>	
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017 i 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml, EAN 5909991220501</li> <li>• Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml kod EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C 81)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Do leczenia nivolumabem kwalifikują się chorzy na chłoniaka Hodgkina po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin, stosowanym po nieskutecznym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (auto ASCT). W Polsce co roku powyższą technologię stosuje się w około 40 przypadków. Brak jest wysokiej jakości badań RCT, oceniających leczenie nivolumabem. Wątpliwości co do stosowania Opdivo przedstawiła również EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency). Zastrzeżenia dotyczą bezpieczeństwa pacjentów w przypadkach następowo wykonywanych przeszczepów allogenicznych. Wg. oceny IQWiG brak jest wartości dodanej ze stosowania nivolumabu. Nawet przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka, terapia jest nieefektywna kosztowo. Lek jest stosowany jedynie w 6 krajach, w tym w jednym o podobnym do Polski PKB per capita.</p>	
<p><b>OT.4351.2.2017 nr BIP 020/2017 „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 – C 34)”</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 i 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku</p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (nivolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml,</li> <li>• Opdivo (nivolumab) 10 mg/ml, koncentrat o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki analizy wykazały, że stosowanie nivolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego.</p> <p>Podkreślenia wymaga także fakt, że w ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie nivolumabu a progresja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie wnioskowanej technologii medycznej, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie</p>	<p>Brak refundacji</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu niwolumabu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność niwolumabu względem komparatora (w ramieniu docetakselu wszyscy pacjenci umierają po ok. 5,70 latach, zaś w ramieniu niwolumabu pewien odsetek pacjentów żyje aż do końca 20-letniego horyzontu czasowego), co jest wysoce niewiarygodne biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501;</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml kod EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, obserwowano nieco dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych, potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy proponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niwolumabem niedrobnokomórkowego raka płuca, o typie innym niż płaskonabłonkowy, jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	
<p><b>OT.4351.30.2016 nr BIP 186/2016</b></p> <p><b>„Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 i 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml;</li> <li>• Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności</p>	<p>Program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD 10: C64)”</p>



Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, parametryzowaniem krzywych przeżycia oraz ekstrapolacją danych znacznie poza horyzont czasowy z badania.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501;</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml kod EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. <u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu państwa publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	
<p><b>OT.4351.16.2016</b> <b>nr BIP 107/2016</b></p> <p><b>"Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml,</li> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”. <u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy wynikające, z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji (publikacje w formie abstraktu konferencyjnego oraz badania niepublikowane) dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu,</p>	<p>Program lekowy B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia oraz czasem leczenia.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501;</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a 10 ml kod EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest innych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	



Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
<p style="text-align: center;"><b>OT.4351-52/2015</b> <b>nr BIP 155/2015</b> <b>„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”</b></p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2016 z dnia 8 stycznia 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, a*4 ml,</li> <li>• Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, a*10 ml,</li> </ul> <p>w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Randomizowane badanie kliniczne porównujące niwolumab z dakarbazyną w I linii leczenia wykazało skuteczność dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź całkowita, obiektywna odpowiedź na leczenie.</p> <p>Natomiast porównanie pośrednie z dabrafenibem oraz wemurafen bem w zależności od przyjętego źródła danych wykazuje odmienne wyniki. Wskazuje to na znaczne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników.</p> <p>Analiza ekonomiczna, wskazuje na kosztową efektywność czy też dominację wnioskowanej terapii względem droższych interwencji. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Wykazana efektywność kosztowa dotyczy terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyny) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, a przy tym zaproponowany instrument podziału ryzyka, w nieznacznym stopniu wpływa na zmniejszenie wydatków po stronie płatnika publicznego.</p> <p>W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując niwolumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>	<p style="text-align: center;">Program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2016 i 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml kod EAN: 5909991220518,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badań umiarkowanej jakości wskazują na korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w III i IV stadium zaawansowania. Większość analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych jest jednak o porównania pośrednie cechujące się ograniczoną wiarygodnością. Stosowanie niwolumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego stadium czerniaka jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi (Rutkowski 2015), jak i międzynarodowymi (ESMO 2015, NCI 2015, NCCN 2015), oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Zdaniem Rady, należy dążyć do obniżenia ceny leku oraz zaproponowania RSS opartego na efektach leczenia.</p>	

### Keytruda

Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) oceniany był w Agencji 4 razy, w tym raz w leczeniu czerniaka skóry i błon śluzowych oraz 3 razy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (wnioski dotyczyły osobno opakowania 25 ml, 50 ml w II linii leczenia oraz wspólnie 25 ml i 50 ml w pierwszej linii leczenia NDRP). Dwukrotnie otrzymał pozytywne (w tym jedną warunkową) rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji. W pozostałych dwóch przypadkach lek Keytruda otrzymał negatywne rekomendacje Prezesa Agencji i jednocześnie pozytywne lub warunkowe stanowisko Rady Przejrzystości. Szczegóły dotyczące stanowisk i rekomendacji wydanych dla leku Keytruda przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach 2 programów lekowych, tj.: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” (B.59) oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (B.6).

**Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące leku Keytruda**

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
OT.4351.40.2017 nr BIP 124/2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 81/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r.	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</li> </ul>	Program lekowy B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r., które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: analizę skuteczności pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast analizę efektywności w porównaniu z pemetreksedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w których nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1.</p> <p>Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetreksedem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z uwzględnieniem wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX preparatów niezgodnych z zapisami programu lekowego oraz z ekstrapolacją wyników analizy na 20 letni horyzont czasowy, który w omawianej chorobie jest mało prawdopodobny.</p>	
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126,</li> </ul> <p>w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem platyny jest przede wszystkim uzasadnione na podstawie wyników badania KEYNOTE-010. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych stwierdzono znamienne różnice w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (17,3 miesiąca wobec docetakselu - 8,2 miesiąca) co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 50%. W omawianej populacji chorych stwierdzono również znamienne wydłużenie PFS (5,2 miesiąca wobec docetakselu – 4,1 miesiąca), wykazano podwyższenie ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia docetakselom (OPR 30% vis 8 %). Byłby to jedyny refundowany lek immunoterapeutyczny w tym wskazaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p>	

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
<p>OT.4351.18.2017 nr BIP 062/2017</p> <p>„Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka,</li> <li>• Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” <b>pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Stanowi to ograniczenie wiarygodności badania, które może sugerować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej uzyskiwane efekty zdrowotne mogą być odmienne.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Oszacowany Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (w wariantcie z RSS) jest ponad ██████████ wyższy od wskazanego progu opłacalności.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>	<p>Brak refundacji</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003,</li> <li>• Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <b>pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej</b>.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W populacji pacjentów z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie (<math>p &lt; 0.005</math>) redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią (nie osiągnięto mediany przeżycia). Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie (<math>p &lt; 0.001</math>) redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czasu wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii.</p>	

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Nie stwierdzono różnic pod względem funkcjonowania poznawczego oraz emocjonalnego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, współczynnik ICUR dla porównania z pembrolizumabu ze standardową chemioterapią [REDAKTOWANE] przekracza próg efektywności kosztowej.</p> <p>Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowoduje [REDAKTOWANE] z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka).</p>	
<p>OT.4351.38.2016 nr BIP 207/2016</p> <p>"Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z nie uwzględnieniem kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu wnioskowanej technologii niż w ramieniu docetakselu (niedoczynności i nadczynności tarczycy) oraz uwzględnieniem porównania z pemetrexedem dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo nie wykonania tego porównania w analizie klinicznej.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>	<p>Brak refundacji</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie, Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka proponując własny.</p>	

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego niedrobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wielośrodkowego, randomizowanego badania Keynote 010. W badaniu tym pembrolizumab porównano z chemioterapią docetaxelem. W populacji wnioskowanej tj. u chorych stosujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. charakteryzujących się obecnością <math>\geq 50\%</math> komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math>) immunoterapia przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu o 46% w porównaniu bezpośrednim z docetaxelem, mediana przeżycia 14,9 mies. vs 8,2 mies. Interpretując te wyniki, należy mieć jednak na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach dla porównania bezpośredniego przeżyć całkowitych i przeżyć bez progresji zachodzą w tym badaniu na siebie. Pomimo selekcji w oparciu o ekspresję PD-L1, część chorych nie odnosi zysku w zakresie przeżyć ze stosowania pembrolizumabu. Populacja odpowiadająca kryterium włączenia do badania liczyła zaledwie 139 chorych. Stanowi to istotne ograniczenie mające wpływ na wiarygodność wyników badania.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka współczynnik ICUR dla porównania z pembrolizumabu z docetaxelem, jak i pemetrexedem, znacząco przekracza próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce. Ponadto, wątpliwości budzi przyjęte przez wnioskodawcę założenie dotyczące dożywnotnego horyzontu czasowego wynoszącego 20 lat. Zdaniem Rady, mając na uwadze znaczący wzrost populacji leczonych chorych w porównaniu z populacją leczonych obecnie pembrolizumabem chorych na czerniaka złośliwego, oraz to, że znacząca część chorych nie odnosi zysku w zakresie przeżyć całkowitych ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią, producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka pozwalający zapewnić efektywność kosztową stosowania leku w Polsce, poprzez propozycję umowy opartej na efektach zdrowotnych i capping, na poziomie zaproponowanym przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet, tak, aby zapewnić efektywność kosztową tej terapii.</p>	
<p>OT.4351-53/2015 nr BIP 148/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inh bitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Porównanie pośrednie odnoszące się do I linii leczenia, wykazało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z dakarbazyną oraz wemurafenibem dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Natomiast zgodnie z randomizowanym badaniem klinicznym porównującym pembrolizumab z ipilimumabem w podgrupach pacjentów dla II linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna, w sytuacji uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wskazuje na kosztową efektywność wnioskowanej terapii względem większości przyjętych komparatorów. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wykazał efektywność kosztową względem terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyny) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p>	<p>Program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”</p>

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Nr i data wydania Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	Obecna refundacja (Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r.)
		<p>W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatka publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.</p>	
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43), w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego programu lekowego. Dostępne wyniki umiarkowanej jakości, nielicznych badań, o ograniczonym czasie obserwacji, nie są w pełni przekonujące. Ich rezultaty wskazują jednak na korzyści ze stosowania pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w postaci prawdopodobnego wydłużenia przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia) i przeżycia bez progresji choroby u części chorych, choć wyniki porównawczych analiz skuteczności obarczone są wysoką niepewnością i w dużej części mają charakter pośredni. Brak jest bezpośrednich porównań dwóch dostępnych przeciwciał anty-PD-1. Stosowanie leku we wnioskowanej grupie chorych jest rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Niektóre agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne dla stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu w większości przypadków zalecając poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W chwili obecnej jednak lek nie jest refundowany ze środków publicznych w krajach Unii Europejskiej i EFTA. Finansowanie leku będzie się wiązało z dużymi dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego. Wyniki analizy ekonomicznej, przy zachowaniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, wskazują na przekroczenie progu opłacalności w części analizowanych przypadków. Dodatkowo należy zauważyć, że ze względu na wysoki koszt komparatorów, częściowo kosztowo-nieopłacalnych, wnioskowanie o opłacalności terapii pembrolizumabem jest znacznie ograniczone. Proponowany RSS, [REDAKOWANE]</p>	



## 4. Wpływ zmiany dawkowania na wnioskowanie z analiz HTA

### 4.1. Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

#### Opdivo

Decyzją EMA z 23 kwietnia zmieniony został schemat dawkowania leku Opdivo (niwolumab) z wcześniej zarejestrowanej dawki 3 mg/kg m.c. podawane co 2 tygodnie (Q2W) na następujące schematy:

- 240 mg podawane co 2 tygodnie (Q2W) w monoterapii we wskazaniach czerniak, rak nerkowokomórkowy (RCC), niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL), płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN) oraz rak urotelialny (UC)
- lub 480 mg podawane co 4 tygodnie (Q4W) w monoterapii we wskazaniach czerniak oraz rak nerkowokomórkowy (RCC).

Podjęcie decyzji zostało umotywowane (EMA\_historia zmian Opdivo, nr aplikacji II/0036/G) porównaniem parametrów ekspozycja/odpowiedź oraz bezpieczeństwo dla niwolumabu w dawkach 3 mg/kg m.c. Q2W, 240 mg Q2W oraz 480 mg Q4W we wszystkich wymienionych wyżej wskazaniach.

Odnaleziono 2 badania, w których testowano skuteczność i bezpieczeństwo nowych dawek: badanie Zhao 2017, w którym oceniano dawkę 240 mg Q2W oraz badanie Long 2018, w którym oceniano dawkę 480 mg Q4W.

W badaniu Zhao 2017 dane służące do wyznaczenia stałej dawki pochodziły z 18 badań klinicznych prowadzonych dla niwolumabu we wskazaniach czerniak, NDRP, RCC, cHL, SCCHN, UC, drobnokomórkowy rak płuca (DRP) oraz rak żołądka (GC). Wyznaczono medianę masy ciała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach (łącznie 3458 osób), która wynosiła ok. 80 kg (dokładnie 77 kg). Dawkę 240 mg Q2W otrzymano poprzez zwielokrotnienie dotychczasowej dawki 3 mg/kg m.c. Q2W przez wymienioną wyżej medianę masy ciała pacjentów. Pomimo spodziewanej wyższej odpowiedzi u pacjentów z niższą masą ciała otrzymujących dawkę stałą mediana i 90% przedział predykcji sumarycznej odpowiedzi na terapię w całym zakresie masy ciała pacjentów mieściły się znacznie poniżej odpowiedzi uzyskiwanych przy zastosowaniu dawki 10 mg/kg m.c. Q2W, którą uznano za maksymalną klinicznie bezpieczną i dobrze tolerowaną dawkę. Analiza bezpieczeństwa po zastosowaniu stałej dawki niwolumabu nie wykazała związku pomiędzy masą ciała a zwiększoną częstotliwością zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich AEs oraz AEs prowadzących do przerwania terapii. Ta sama zależność została zaobserwowana w odniesieniu do poziomu ekspozycji na lek. Podobne profile bezpieczeństwa dla niwolumabu były obserwowane dla różnych typów nowotworów oraz poziomów dawkowania (w zakresie 0,1-10 mg/kg m.c.).

Badanie Long 2018 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w dawce 480 mg Q4W z dawkami 3 mg/kg m.c. Q2W oraz 240 mg Q2W przy zastosowaniu metod modelowania i symulacji. Średnie stężenia leku po podaniu dawki 480 mg Q4W były porównywalne z tymi uzyskanymi dla dawki 3 mg/kg m.c. Q2W. Wszystkie trzy wskaźniki (stężenie min, stężenie max, stężenie średnie) dla dawki 240 mg Q2W były podobne do tych po zastosowaniu dawki 3 mg/kg m.c. Q2W.

W badaniu Long 2018 testowano również możliwość przejścia pacjentów z dawki 3 mg/kg m.c. Q2W na dawkę 480 mg Q4W. Liczba AEs związanych z terapią po przejściu na nowy schemat była porównywalna z tą dla całej populacji pacjentów leczonych niwolumabem w dawkowaniu zależnym od masy ciała. Rozkład ciężkich AEs pomiędzy grupami pacjentów o różnych masach ciała był podobny, co wskazuje, że wyższa ekspozycja na lek u lżejszych pacjentów nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem stosowania większej dawki. Co więcej, poziom odpowiedzi znajduje się znacznie poniżej tego uzyskiwanego dla dobrze tolerowanej maksymalnej dawki 10 mg/kg m.c. Q2W.

Do zalet nowych schematów dawkowania omówionych w powyższych badaniach według autorów zalicza się ułatwienie podawanie leku, zmniejszenie liczby błędów personelu medycznego, skrócenie czasu przygotowania leku oraz czasu oczekiwania pacjentów, zmniejszenie częstotliwości wizyt (dawka 480 mg Q4W), a także zmniejszenie kosztów ponoszonych przez pacjentów i instytucje opieki zdrowotnej.

Warto zwrócić uwagę, że w USA niwolumab w większości zarejestrowanych wskazań (za wyjątkiem drobnokomórkowego raka płuca i przerzutowego raka jelita grubego – dwóch wskazań, które nie są jeszcze zarejestrowane w EMA) jest dopuszczony do stosowania w dawkach 240 lub 480 mg Q3W. Można się zatem spodziewać, że również w Europie dawkowanie 480 mg Q3W zostanie w przyszłości zarejestrowane dla wszystkich wskazań.



## Keytruda

2 sierpnia 2018 r. EMA zdecydowała o zmianie dawkowania leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniach czerniak oraz leczenie 2-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) z dawki 2 mg/kg m.c. podawane co 3 tygodnie (Q3W) na dawkę jednorazową 200 mg podawaną co 3 tygodnie niezależnie od masy ciała. Kolejne wskazania leku, tj. leczenie 1-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc, klasyczny chłoniak Hodgkina oraz rak urotelialny, zostały od razu zarejestrowane do stosowania w nowej dawce, na podstawie badań klinicznych, w których podawano dawkę 200 mg Q3W. Zmiana decyzji rejestracyjnej dotyczyła zatem tylko czerniaka i leczenia 2-go rzutu NDRP.

Badanie Freshwater 2017 dostarcza danych klinicznych wspierających nowy schemat dawkowania. Pembrolizumab przebadano u dorosłych pacjentów w zakresie dawek 1-10 mg/kg m.c. podawany w formie wlewu dożylnego, gdzie zdecydowana większość danych została zgromadzona przy stosowaniu 4 schematów dawkowania: 2 mg/kg m.c. Q3W, 10 mg/kg m.c. Q3W, 10 mg/kg m.c. (Q2W) oraz w dawce 200 mg Q3W. Analiza danych uzyskanych z badań oraz stworzenie modelu farmakokinetyki populacyjnej umożliwiły porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii, co stało się podstawą nowych zmian rejestracyjnych.

Zarówno populacyjny model farmakokinetyczny, jak i obserwowane dane dotyczące odpowiedzi wykazały podobne wyniki w zakresie parametrów farmakokinetycznych. Rozkład wartości wskaźnika pola pod krzywą (AUC) dla schematu 200 mg Q3W nakłada się z zakresem uzyskanym dla schematu 2 mg/kg m.c. Q3W i zawiera się w zakresie związanym z maksymalną odpowiedzią kliniczną przy możliwej do zaakceptowania tolerancji leku u pacjentów z czerniakiem lub NDRP. Wykazano również, że przy dawkowaniu zależnym od masy ciała istnieje tendencja w kierunku niższych wartości wskaźnika odpowiedzi na lek u pacjentów o niższej masie ciała, podczas gdy przy stosowaniu leku w stałej dawce trend jest odwrotny. Dla obu schematów jednak zakresy indywidualnych wartości wskaźnika u pacjentów o niższej masie ciała nakładają się z zakresami dla pacjentów o wyższej masie ciała. Odpowiedź na terapię przy zastosowaniu dawki 200 mg Q3W znajduje się znacznie poniżej poziomu osiąganego dla dawki 10 mg/kg m.c., dla której ustalono akceptowalny poziom tolerancji leku.

Autorzy podkreślają, że do zalet jednolitego dawkowania leku należą zwiększony komfort podawania, eliminacja strat związanych z brakiem możliwości wykorzystania fiolek preparatu w całości, a także brak konieczności każdorazowego obliczania wielkości dawek, co minimalizuje możliwość pomyłki personelu medycznego.

## Podsumowanie

Przedstawione w niniejszym rozdziale badania dotyczące obu leków wskazują, że nowe schematy dawkowania zatwierdzone przez EMA charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z poprzednio zarejestrowanym dawkowaniem (zależnym od masy ciała). Na tej podstawie należy przyjąć, że fakt zmiany dawkowania nie wpływa na wnioskowanie z analiz klinicznych raportów ocenianych do tej pory w AOTMiT.

## **4.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet**

W celu oszacowania wpływu zmiany dawkowania przy stosowaniu ocenianych produktów leczniczych (Opdivo i Keytruda) na wnioskowanie z analizy ekonomicznej oraz budżet płatnika publicznego, przeprowadzono nowe obliczenia inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) oraz inkrementalnych kosztów ponoszonych przez NFZ w wariantcie uwzględniającym wnioskowane instrumenty dzielenia ryzyka (RSS). Wykorzystano do tego celu modele wnioskodawców, użyte w ramach analiz, które były oceniane w AOTMiT przy wnioskach refundacyjnych leków Opdivo i Keytruda w poprzednich latach.

We wszystkich modelach dla niwolumabu przyjęte dawkowanie zależne od masy ciała, 3 mg/kg masy ciała Q2W zmieniono na dawkowanie stałe 240 mg Q2W. W modelu dotyczącym terapii skojarzonej NIWO+IPI zmieniono jedynie dawkowanie niwolumabu stosowanego w monoterapii oraz w drugiej fazie leczenia po okresie indukcji (zgodnie z ChPL). W modelach dotyczących leku Keytruda dawkowanie zmieniano z 2 mg/kg m.c. na 200 mg podawane co 3 tygodnie, z wyjątkiem AWA Keytruda 2017 w NDRP, ponieważ w modelu tym było oryginalnie przyjęte stałe dawkowanie 200 mg Q3W.

Nowe dawki niwolumabu jak i pembrolizumabu odpowiadają średniej masie pacjenta na poziomie odpowiednio 80 kg dla Opdivo oraz 100 kg dla Keytrudy przy uwzględnieniu starego dawkowania. Przyjmowana w dotychczasowych analizach średnia masa pacjentów znajdowała się w zakresie

dla modeli dotyczących pembrolizumabu, a więc była niższa niż to wynika z nowego dawkowania.

Pozostałe założenia przyjęte w tych modelach pozostawiono bez zmian.

Główne wnioski płynące z porównania wyników przy założeniu nowego dawkowania:

- we wszystkich modelach wartości ICUR wzrosły:
  - w zakresie od 5% do 115% w modelach dotyczących Opdivo (niwolumab);
  - w zakresie od 49% do 738% w modelach dotyczących Keytrudy (pembrolizumab);
- większy wzrost wartości ICUR odnotowano w modelach dotyczących pembrolizumabu, co wynika z wyższej dawki stałej, odpowiadającej 100 kg, niż w przypadku niwolumabu, gdzie dawka stała odpowiada przeciętnej masie pacjenta równej 80 kg;
- w większości przypadków oryginalne wartości ICUR były większe niż próg opłacalności, zatem zmiana parametrów modelu w zakresie dawkowania nie zmieniła wniosku z analiz, z wyjątkiem porównania pembrolizumabu z ipilimumabem w AWA Keytruda 2015, gdzie ICUR wzrósł z [REDACTED] QALY przekraczając przyjęty pod koniec 2015 roku próg opłacalności (125 955 zł/QALY). Należy zwrócić uwagę, że w ramach tego zlecenia zarówno rekomendacja Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości były pozytywne;
- W AWA Opdivo\_Yervoy 2017 (NIWO+IPI vs NIWO), w AWA Opdivo 2015 dla porównania NIWO vs IPI oraz w AWA Keytruda 2015 dla porównania pembrolizumabu z wemurafenibem i z dabrafenibem wartości ICUR były mniejsze niż obowiązujący w odpowiednich latach próg opłacalności, a wzrost ICUR po uwzględnieniu nowego dawkowania nie spowodował przekroczenia tego progu;
- wydatki inkrementalne płatnika publicznego zwiększyły się w większości modeli, za wyjątkiem:
  - AWA Opdivo\_Yervoy 2017 w leczeniu czerniaka oraz AWA Opdivo 2016 w leczeniu raka urotelialnego, gdzie wydatki budżetowe NFZ pozostały praktycznie niezmienione w porównaniu do wydatków przy założeniu starego dawkowania NIWO, gdyż w tych modelach przyjęto średnią masę ciała pacjenta powyżej 80 kg (a w konsekwencji wyższą dawkę niwolumabu niż 240 mg Q3W). Co więcej, w AWA Opdivo\_Yervoy 2017 przy założeniu nowego dawkowania wydatki po stronie komparatora, którym była monoterapia NIWO, zmniejszyły się w większym stopniu niż w terapii skojarzonej NIWO+IPI, ponieważ w pierwszej fazie terapii skojarzonej w dalszym ciągu stosuje się dawkę niwolumabu zależną od masy ciała.
- średni wzrost wydatków z budżetu NFZ wyniósł:
  - 12,6% w przypadku leku Opdivo,
  - 55,5% w przypadku leku Keytruda.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Wpływu zmiany dawkowania leku Opdivo na wnioskowanie z analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Interwencja	Komparator	Próg opłacalności w danym roku [zł/QALY]	ICUR wg starego dawkowania [zł/QALY]	ICUR wg nowego dawkowania [zł/QALY]	Zmiana wskaźnika ICUR [%]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg starego dawkowania [mln zł]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg nowego dawkowania [mln zł]	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego [mln zł] (%)
OT.4331.6.2018 nr BIP 44/2018 "Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)"	NIWO	KCP (metotreksat, docetaksel, cetuksymab)	134 514	██████	██████	+18,8	██████	██████	12,2 (+19,6)
OT.4331.2.2018 nr BIP 14/2018 „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”	NIWO	Paklitaksel	134 514	██████	██████	+4,5	██████	██████	1,3 (+3,7)
OT.4331.11.2017 nr BIP 186/2017 „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”	NIWO+IPI	NIWO	134 514	██████	██████	+24,1	██████	██████	-0,9 (-1)
OT.4351.20.2017 nr BIP 064/2017 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”	NIWO	Standardowa opieka kliniczna (schematy chemioterapii)	130 002	██████	██████	+16,8	██████	██████	2,4 (+27,5)
OT.4351.2.2017 nr BIP 020/2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C 34)”	NIWO	Docetaksel	130 002	██████	██████	+19,5	██████	██████	35,8 (+19,6)

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Interwencja	Komparator	Próg opłacalności w danym roku [zł/QALY]	ICUR wg starego dawkowania [zł/QALY]	ICUR wg nowego dawkowania [zł/QALY]	Zmiana wskaźnika ICUR [%]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg starego dawkowania [mln zł]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg nowego dawkowania [mln zł]	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego [mln zł] (%)
OT.4351.30.2016 nr BIP 186/2016 „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”	NIWO	Ewerolimus	125 955	Przyjęta w modelu AE oraz BIA średnia waga pacjentów (80,7 kg) powoduje, że wyn ki nie ulegają znaczącym zmianom					
OT.4351.16.2016 nr BIP 107/2016 "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"	NIWO	Docetaksel	125 955	██████	██████	+20,5	██████	██████	68,5 (+21,3)
OT.4351-52/2015 nr BIP 155/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”	NIWO	Dakarbazylna	125 955	██████	██████	+12,6	██████	██████	113,6 (+26,2)
		Wemurafenib		██████	██████	-			
		Dabrafen b		██████	██████	-			
		Ipilimumab		██████	██████	+115,2			

\*Z powodu rozbieżności wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy względem obliczeń własnych analityków Agencji w tabeli zdecydowana się przedstawić wyniki obliczeń własnych w celu zachowania spójnego podejścia analitycznego.

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, NIWO - niwolumab, IPI - ipilimumab, KCP - klasyczna chemioterapia paliatywna

Tabela 5. Wpływu zmiany dawkowania leku Keytruda na wnioskowanie z analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Interwencja	Komparator	Próg opłacalności w danym roku [zł/QALY]	ICUR wg starego dawkowania [zł/QALY]	ICUR wg nowego dawkowania [zł/QALY]	Zmiana wskaźnika ICUR [%]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg starego dawkowania [mln zł]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg nowego dawkowania [mln zł]	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego [mln zł] (%)
OT.4351.40.2017 nr BIP 124/2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”	PEMBRO (25 mg koncentrat)	Docetaksel	134 514	██████	██████	+50,3	██████	██████	46,9 (+56,6)
		Pemetreksed		██████	██████	+49,1			

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Interwencja	Komparator	Próg opłacalności w danym roku [zł/QALY]	ICUR wg starego dawkowania [zł/QALY]	ICUR wg nowego dawkowania [zł/QALY]	Zmiana wskaźnika ICUR [%]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg starego dawkowania [mln zł]	Sumaryczny koszt inkrementalny dla płatnika publicznego wg nowego dawkowania [mln zł]	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego [mln zł] [%]
OT.4351.18.2017 nr BIP 062/2017 „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”	PEMBRO (50 mg proszek i 25 mg koncentrat)	SoC (cisplatyna lub karboplatyna)	130 002	W modelach analizy przyjęto stałe dawkowanie 200 mg					
OT.4351.38.2016 nr BIP 207/2016 "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"	PEMBRO (50 mg proszek)	Docetaksel	130 002	██████	██████	+50,4	██████	██████	77,7 (+56,2)
		Pemetreksed		██████	██████	+54,9			
OT.4351-53/2015 nr BIP 148/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”	PEMBRO (50 mg proszek)	Dakarbazyne	125 955	██████	██████	+34,5	██████	██████	311,9 (+53,6)
		Wemurafenib		██████	██████	+207,8			
		Dabrafen b		██████	██████	+232,3			
		Ipilimumab		██████	██████	+738,4			

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, PEMBRO - pembrolizumab, SoC - standardowa opieka kliniczna

## 5. Podsumowanie

Przedstawione w niniejszym raporcie badania dotyczące leków Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab) wskazują, że nowe schematy dawkowania zatwierdzone przez EMA charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z poprzednio zarejestrowanym dawkowaniem (zależnym od masy ciała). Na tej podstawie należy przyjąć, że fakt zmiany dawkowania nie wpływa na wnioskowanie z analiz klinicznych ocenianych do tej pory w AOTMiT. Jednocześnie zmiana dawkowania wpływa na wyniki ocenianych analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet, ponieważ nowe dawki niwolumabu jak i pembrolizumabu odpowiadają średniej masie pacjenta na poziomie odpowiednio 80 kg dla Opdivo oraz 100 kg dla Keytrudy przy uwzględnieniu starego dawkowania. Taka masa ciała jest wyższa niż przyjmowano w ocenianych dotychczas modelach, co przekłada się na większe koszty ocenianych leków.

Główne wnioski płynące z porównania wyników analiz ekonomicznych przy założeniu nowego dawkowania wskazują, że we wszystkich ocenianych do tej pory analizach wartości ICUR wzrosły zarówno dla Opdivo jak i dla Keytrudy, przy czym większy (procentowo) wzrost odnotowano w analizach dla pembrolizumabu. W większości przypadków oryginalne wartości ICUR były większe niż próg opłacalności, zatem zmiana parametrów modelu w zakresie dawkowania w większości przypadków nie zmieniła wnioskowania z analiz.

We wszystkich analizach (za wyjątkiem AWA Opdivo\_Yervoy 2017 w leczeniu czerniaka, w której przyjęto dawkowanie wyższe niż 240 mg Q3W, a dodatkowo zmianie uległ również koszt komparatora – niwolumabu stosowanego w monoterapii), nastąpił wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego (średnio o 12,6% w przypadku leku Opdivo i 55,5% w przypadku leku Keytruda w horyzontach analiz).

Wnioski niniejszej analizy są zbieżne z wnioskami przedstawionymi w publikacji Goldstein 2017, w której przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika amerykańskiego (Medicare) dla porównania stałego (200 Q3W) i zależnego od masy ciała (2 mg/kg m.c. Q3W) dawkowania leku Keytruda w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). W Goldstein 2017 wykazano, że roczny koszt stosowania pembrolizumabu w stałej dawce w NDRP wynosi około 3,44 mld dolarów, co stanowi o około 825 mln dolarów (24%) więcej niż roczny koszt stosowania pembrolizumabu w dawce zależnej od masy ciała (ok. 2,61 mld dolarów).

Warto zwrócić uwagę, że 30 lipca 2018 roku Rada Przejrzystości (Opinia nr 198/2018) uznała za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” obejmujących m.in. umożliwienie zawieszenia terapii niwolumabem lub pembrolizumabem po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, którzy uzyskali korzyść kliniczną i u których nie stwierdzono progresji choroby, z możliwością powrotu do terapii po jej wystąpieniu. Stanowisko to było poparte dowodami naukowymi oraz obliczeniami dokonanymi przez analityków Agencji (przy założeniu dawkowania zależnego od masy ciała dla obu leków), z których wynikało, że przy założeniu ograniczenia stosowania NIWO lub PEMBRO do 6 miesięcy inkrementalne oszczędności NFZ wyniosą ok. 37,50 mln zł w pierwszym roku, ok. 87,65 mln zł w drugim roku i ok. 125,67 mln zł w roku trzecim. Jako ograniczenia analizy mogące skutkować zmniejszeniem uzyskiwanych oszczędności wskazywano nieuwzględnienie w obliczeniach możliwości powrotu do stosowania NIWO lub PEMBRO po wystąpieniu progresji choroby oraz fakt, że proponowana zmiana dopuszcza możliwość przerwania terapii NIWO lub PEMBRO po 6 miesiącach, co oznacza, że nie wszyscy pacjenci, u których po 6 miesiącach leczenia nie wystąpi progresja zostaną wyłączeni z programu lekowego. Zaproponowana i pozytywnie zaopiniowana (również przez Prezesa Agencji) zmiana w programie lekowym dot. leczenia czerniaka nie została jednak dotychczas uwzględniona w Obwieszczeniu MZ z dnia 26 października 2018 roku. Jednocześnie może ona zapewnić częściowe zmniejszenie wzrostu wydatków inkrementalnych płatnika publicznego wynikającego z wprowadzonych zmian w dawkowaniu ocenianych leków.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie zmiany wyników analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet po uwzględnieniu nowego dawkowania leków Opdivo i Keytruda.

Tabela 6. Podsumowanie wpływu zmian w dawkowaniu na wnioskowanie z analiz HTA – Opdivo

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości	Interwencja	Komparator	Opłacalność ICUR przy starym dawkowaniu	Zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej przy nowym dawkowaniu	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego (w horyzoncie analizy) [%]
OT.4331.6.2018 nr BIP 44/2018 "Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)"	pozytywna (warunkowa)	pozytywna (warunkowa)	NIWO	KCP (metotreksat, docetaksel, cetuksymab)	nie	nie	+19,6
OT.4331.2.2018 nr BIP 14/2018 „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”	negatywna	negatywna	NIWO	Paklitaksel	nie	nie	+3,7
OT.4331.11.2017 nr BIP 186/2017 „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”	pozytywna	pozytywna	NIWO+IPI	NIWO	tak	nie	-1
OT.4351.20.2017 nr BIP 064/2017 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”	negatywna	negatywna	NIWO	Standardowa opieka kliniczna (schematy chemioterapii)	nie	nie	+27,5
OT.4351.2.2017 nr BIP 020/2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”	negatywna	negatywna	NIWO	Docetaksel	nie	nie	+19,6
OT.4351.30.2016 nr BIP 186/2016 „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”	negatywna	negatywna	NIWO	Ewerolimus	Przyjęta w modelu AE oraz BIA średnia waga pacjentów (80,7 kg) powoduje, że wyniki nie ulegają znaczącym zmianom		



Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości	Interwencja	Komparator	Opłacalność ICUR przy starym dawkowaniu	Zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej przy nowym dawkowaniu	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego (w horyzoncie analizy) [%]
OT.4351.16.2016 nr BIP 107/2016 "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"	negatywna	negatywna	NIWO	Docetaksel	nie	nie	+21,3
OT.4351-52/2015 nr BIP 155/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”	pozytywna	pozytywna	NIWO	Dakarbazylna	nie	nie	+26,2
				Wemurafen b	tak	nie	
				Dabrafenib	tak	nie	
				Ipilimumab	tak	nie	

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, NIWO - niwolumab, IPI - ipilimumab, KCP - klasyczna chemioterapia paliatywna

Tabela 7. Podsumowanie wpływu zmian w dawkowaniu na wnioskowanie z analiz HTA – Keytruda

Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości	Interwencja	Komparator	Opłacalność ICUR przy starym dawkowaniu	Zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej przy nowym dawkowaniu	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego (w horyzoncie analizy) [%]
OT.4351.40.2017 nr BIP 124/2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”	negatywna	pozytywna (warunkowa)	PEMBRO (25 mg koncentrat)	Docetaksel	nie	nie	+56,6
				Pemetreksed	nie	nie	
OT.4351.18.2017 nr BIP 062/2017 „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”	pozytywna (warunkowa)	pozytywna (warunkowa)	PEMBRO (50 mg proszek i 25 mg koncentrat)	SoC (cisplatyna lub karboplatyna)	W modelach analizy przyjęto stałe dawkowanie PEMBRO 200 mg		
OT.4351.38.2016 nr BIP 207/2016 "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"	negatywna	pozytywna (warunkowa)	PEMBRO (50 mg proszek)	Docetaksel	nie	nie	+56,2
				Pemetreksed	nie	nie	



Nr zlecenia AOTMiT i oceniane wskazanie	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Opinia Rady Przejrzystości	Interwencja	Komparator	Opłacalność ICUR przy starym dawkowaniu	Zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej przy nowym dawkowaniu	Zmiana wydatków inkrementalnych płatnika publicznego (w horyzoncie analizy) [%]
<b>OT.4351-53/2015 nr BIP 148/2015</b> „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”	pozytywna	pozytywna	PEMBRO (50 mg proszek)	Dakarbazyna	nie	nie	+53,6
				Wemurafenib	tak	nie	
				Dabrafenib	tak	nie	
				Ipilimumab	tak	tak	

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, PEMBRO - pembrolizumab, SoC - standardowa opieka kliniczna

## 6. Piśmiennictwo

Publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
EMA historia zmian Opdivo	Opdivo – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation
Freshwater 2017	Freshwater et al., Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications, Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:43
Goldstein 2017	Goldstein et al., A Phamacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non–Small Cell Lung Cancer, JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(11)
Long 2018	Long et al., Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer, Annals of Oncology 0: 1–6, 2018
Zhao 2017	Zhao et al., Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors, Annals of Oncology 28: 2002–2008, 2017
Raporty AOTMiT	
AWA OT.4331.11.2017	AWA nr OT.4331.11.2017 Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
AWA OT.4331.2.2018	AWA nr OT.4331.2.2018 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
AWA OT.4331.6.2018	AWA nr OT.4331.6.2018 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny(ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”
AWA OT.4351.16.2016	AWA nr OT.4351.30.2016 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"
AWA OT.4351.18.2017	AWA nr OT.4351.18.2017 „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
AWA OT.4351.2.2017	AWA nr OT.4351.2.2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C 34)”
AWA OT.4351.20.2017	AWA nr OT.4351.20.2017 niwolumab we wskazaniu „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”
AWA OT.4351.30.2016	AWA nr OT.4351.30.2016 „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
AWA OT.4351.38.2016	AWA nr OT.4351.38.2016 "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"
AWA OT.4351.40.2017	AWA nr OT.4351.40.2017 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
AWA OT.4351-52/2015	AWA nr OT.4351-52/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
AWA OT.4351-53/2015	AWA nr OT.4351-53/2015 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2016	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2016 z dnia 8 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności refundowania leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2016	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności refundowania leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 20/20167	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 20/20167 z dnia 16 marca 2018 r. w sprawie oceny zasadności refundowania Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r. w sprawie zasadności refundowania leku niwolumab we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C 34)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r. w sprawie zasadności refundowania leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 3/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. w sprawie zasadności refundowania leku pembrolizumab w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Agencji nr 3/2017	pembrolizumabem (ICD-10: C34)"
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2018	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r. w sprawie oceny zasadności refundowania niwolumabu we wskazaniu „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 41/2016	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 r. w sprawie zasadności refundowania leku niwolumab w ramach programu lekowego "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 43/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 43/2017 z dnia 12 lipca 2017 r. w sprawie oceny zasadności refundowania niwolumabu we wskazaniu „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 56/2018	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. w sprawie oceny zasadności refundowania niwolumabu we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny(ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)"
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r. w sprawie zasadności refundowania leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 81/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 81/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności refundowania leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43 )”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r. w sprawie oceny leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. w sprawie oceny leku pembrolizumab w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C 34)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 – C 34)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r. w sprawie oceny leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r. w sprawie oceny leku pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem

---

62/2017	(ICD-10: C34)"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.w sprawie oceny leku niwolumab w ramach programu lekowego "Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017 z dnia 10 lipca 2017 w sprawie oceny leków niwolumab we wskazaniu „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)"
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 w sprawie oceny leku niwolumab we wskazaniu „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)"