



## Opinia nr 17/2019

z dnia 7 marca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające.

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z obserwacją/brakiem aktywnego leczenia (placebo) czy też pembrolizumabem lub daratumumabem z trametynibem. Odnaleziono natomiast aktualny raport The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Zdaniem autorów raportu analiza meta-regresji (indywidualne dane pacjentów) wykazała wyższość niwolumabu nad placebo w zakresie przeżycia wolnego od nawrotów (RFS – ang. *Relapse free survival*).

Wyniki z raportu NICE 2019 są spójne z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Hemstock 2019a – we wszystkich analizach pośrednich niwolumab w porównaniu z placebo



istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz przerzutów odległych. Hazard względny (HR – ang. hazard ratio) dla RFS (niwolumab vs. placebo) wyniósł od 0,50 do 0,53. W przypadku przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS – ang. Distant Metastasis-Free Survival) zakres wyników dla HR (niwolumab vs. placebo) wahał się od 0,57 do 0,62.

Próba kliniczna CheckMate 238 wykazała, że niwolumab był ogólnie dobrze tolerowany. Należy jednak wskazać, że Komitet Oceniający zauważył, że powszechne działania niepożądane, które występują podczas leczenia, ogólnie mogą być kontrolowane. Jednak immunoterapia (taka jak leczenie niwolumabem) działa poprzez wpływ na układ immunologiczny oraz według ekspertów u około 10 do 20% pacjentów stosujących niwolumab dochodzi do nieodwracalnych zaburzeń endokrynologicznych, w szczególności zapalenie tarczycy.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Większość rekomendacji wymienia niwolumab jako uzupełniającą opcję leczenia.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne (aktualnie nie finansowane we wnioskowanym wskazaniu) w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji należy uznać pembrolizumab oraz daratumumab z trametynibem (tylko u pacjentów z mutacją BRAF). Ipilimumab pominięto jako komparator ze względu na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej, warto jednak zauważyć, że jest on zarejestrowany w tym wskazaniu w USA.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab (NIWO) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazane w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza
- monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
- skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.
- monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym i dotyczy terapii czerniaka w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji.

Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, jednak do programu tego kwalifikują się pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium zaawansowania III (pacjenci nieoperacyjni) lub IV, nieleczeni wcześniej farmakologicznie (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego) z powodu czerniaka albo z nieskutecznym jednym leczeniem systemowym lub brakiem tolerancji niepozwalającym na kontynuację leczenia. Można zatem wnioskować, że pacjent po całkowitej resekcji w III stadium zaawansowania nie spełnia kryteriów kwalifikacji do tego programu lekowego.

W kryteriach kwalifikacji do terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem, w ramach rzeczonego programu lekowego, istnieje zapis o braku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Zatem w przypadku zastosowania terapii anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w ramach terapii uzupełniającej po całkowitej resekcji, pacjenci nie będą już mogli być leczeni tymi substancjami w ramach istniejącego obecnie programu lekowego (B.59), jednak będą mogli zastosować ipilimumab (pacjenci, którzy otrzymali uzupełniające leczenie pooperacyjne mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu). W przypadku pacjentów z mutacją BRAF V600 będą oni mogli być włączani, w przypadku uogólnienia nowotworu (stadium IV), do leczenia dabrafenibem i trametynibem (program lekowy B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”) lub wemurafenibem i kobimetynibem (program lekowy B.48. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”).

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z obserwacją/brakiem aktywnego leczenia (placebo) czy też aktywnym leczeniem wskazanym jako komparator. Odnaleziono natomiast aktualny raport The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Raport ten uwzględnia najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz CA184-029 (ipilimumab vs placebo).

Ponadto odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne Hemstock 2019, Hemstock 2019a odnoszące się do skuteczności niwolumabu.

#### *Skuteczność*

W raporcie NICE 2019 przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotu (RFS – ang. *Relapse free survival*) z wykorzystaniem danych z powyższych badań. Wykonano analizę meta-regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Podejście to zastosowano, aby wygenerować parametryczne krzywe przeżywalności dla niwolumabu i rutynowej obserwacji w celu określenia wpływu leczenia na czas przeżycia bez nawrotów między 12. tygodniami a 10. rokiem (inne źródła uwzględniały okresy do 12 tygodni i po 10 latach). Krzywe log-logistyczne zostały wybrane na podstawie stopnia dopasowania do obserwowanych danych z CheckMate 238 (ocena na podstawie inspekcji wizualnej i pomiarów statystycznych) oraz wiarygodności klinicznej zgodnie z opinią ekspertów. Dodatkowe dowody przedstawione przez wnioskodawcę podczas konsultacji bazowały na podejściu preferowanym przez Komitet Oceniający i Grupę Oceniającą Dowody (Evidence Review Group - ERG), polegającym na wykluczeniu z porównania pośredniego pacjentów, którzy stosowali ipilimumab dłużej niż rok w ramach badania CA184-029. Komitet nadal uważał, że różnice w kryteriach włączenia CheckMate 238 i CA184-029 dotyczące stopnia zaawansowania choroby, nie zostały potencjalnie w pełni uwzględnione na etapie korekt porównania pośredniego terapii. Jednakże, po rozważeniu uwag konsultantów i ekspertów klinicznych, Komitet doszedł do wniosku, że nie było wystarczających argumentów za podważeniem wiarygodności porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotów. Zaktualizowane przez wnioskodawcę porównanie pośrednie terapii dla przeżycia wolnego od nawrotów zostało uwzględnione w procesie podejmowania decyzji przez NICE.

Komitet uznał, że niwolumab może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Jednakże, dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla niwolumabu nie zostaną przedstawione w badaniu CheckMate 238 i zestawione z rutynową obserwacją w silnym porównaniu pośrednim tych terapii, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego.

Eksperti kliniczni NICE zwrócili uwagę na niedojrzałość danych z badania CheckMate 238 oraz na niepewność wynikającą z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego ocenianych terapii. Obecnie nie ma dowodów na to, czy leczenie adiuwantowe wpłynie na skuteczność kolejnych terapii choroby przerzutowej i jest to kluczowa kwestia przy podejmowaniu decyzji o potencjalnych korzyściach związanych z wprowadzeniem zmian w ścieżce leczenia czerniaka. Potencjał terapeutyczny leczenia adiuwantowego w połączeniu z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów z czerniakiem w stadium III przemawia za tym, że pomimo powyższych wątpliwości należy rozważyć dostęp do niwolumabu. Zwiększona skuteczność immunoterapii u pacjentów z małą objętością przerzutów (w porównaniu z dużą ich objętością) daje biologiczne uzasadnienie dla potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu na wcześniejszym etapie postępowania terapeutycznego. Niepewność w zakresie dowodów klinicznych wskazuje na potrzebę omówienia potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z leczeniem zapobiegawczym w przypadku oferowania pacjentom niwolumabu w ramach terapii adiuwantowej. Stosunek korzyści do ryzyka może być różny u pacjentów z chorobą stopnia IIIA z powodu niższego bezwzględnego ryzyka nawrotu. Ważne jest, aby rozważyć zastosowanie niwolumabu jako terapii uzupełniającej u wszystkich pacjentów z czerniakiem w stadium III i IV, ponieważ nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu wolnym od nawrotu w zależności od stadium choroby w badaniu CheckMate 238. Pomimo ograniczonych dowodów, niektórzy klinicyści byli przekonani, że niwolumab stosowany jako adiuwant może zapewnić znaczącą korzyść kliniczną dla pacjentów z przebytą chorobą w stadium III i IV.

Wyniki z raportu NICE 2019 są spójne z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Hemstock 2019a – we wszystkich analizach pośrednich niwolumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz przerzutów odległych. Hazard względny (HR – ang. *hazard ratio*) dla RFS (niwolumab vs. placebo) wyniósł od 0,50 do 0,53. W przypadku przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS – ang. *Distant Metastasis-Free Survival*) zakres wyników dla HR (niwolumab vs. placebo) wahał się od 0,57 do 0,62. W analizach podgrup IIIb / IIIc uzyskano wartości HR, które były bardzo podobne do analizy populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem - od 0,51 do 0,52 dla RFS oraz 0,61 dla DMFS. W oparciu o przeprowadzone porównanie pośrednie niwolumab wykazał przewagę w RFS i DMFS nad placebo. Autorzy abstraktu przetestowali wiele podejść metodologicznych i stwierdzili wysoki poziom spójności zarówno pod względem wielkości efektu, jak i interpretacji wyników.

Dodatkowo na podstawie abstraktu konferencyjnego Hemstock 2019 można wnioskować, że w oparciu o porównanie pośrednie wpływ na jakość życia był porównywalny dla niwolumabu i placebo. Wyniki dla jakości życia należy równolegle zweryfikować z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa w celu pełnej oceny stosunku ryzyka do korzyści dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym po resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych.

### *Bezpieczeństwo*

Próba kliniczna CheckMate 238 wykazała, że niwolumab był ogólnie dobrze tolerowany. Eksperti kliniczni i pacjenci potwierdzili, że tak było również w praktyce klinicznej, szczególnie w porównaniu z ipilimumabem i chemioterapią. Komitet Oceniający zauważył, że powszechne działania niepożądane, które występują podczas leczenia, ogólnie mogą być kontrolowane. Jednak immunoterapia (taka jak leczenie niwolumabem) działa poprzez wpływ na układ immunologiczny oraz według ekspertów u około 10 do 20% pacjentów stosujących niwolumab dochodzi do nieodwracalnych zaburzeń endokrynologicznych, w szczególności zapalenia tarczycy. Niektórzy chorzy, po całkowitej resekcji w stadium III, nie doświadczają nawrotu choroby. W przypadku osób z mniejszym ryzykiem nawrotu, konieczna jest staranna ocena i dyskusja na temat ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adiuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adiuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadczyliby nawrotu podczas rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na

długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia; biegunka, nudności; wysypka, świąd; uczucie zmęczenia; zwiększenie aktywności: AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii niwolumabem stosowanym jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z czerniakiem w III stadium po całkowitej resekcji została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – oceniane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym dla leku Opdivo (niwolumab).

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych oceniających wnioskowaną technologię z komparatorem bądź też obserwacją/brakiem aktywnego leczenia (placebo).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem na podstawie ChPL leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib). Należy mieć na uwadze, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wskazane jest do stosowania jedynie u pacjentów z mutacją BRAF.

#### Keytruda (pembrolizumab)

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany m. in. do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-054, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych  $> 1$  mm), IIIB lub IIIC. Łącznie 1019 dorosłych pacjentów po usunięciu węzłów chłonnych i radioterapii (jeżeli była wskazana) w okresie 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia.

Badanie wykazało statystycznie istotnie niższe o 44% ryzyko wystąpienia nawrotu (HR=0,56 (95% CI: 0,44; 0,72) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej.

Analiza w podgrupach również wykazała na statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby:

- u pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 – HR=0,54 (95% CI: 0,42; 0,69);
- u pacjentów z negatywnym statusem PD-L1 – HR=0,47 (95% CI: 0,26; 0,85);
- u pacjentów z pozytywnym statusem BRAF – HR=0,54 (95% CI: 0,42; 0,69);
- u pacjentów z negatywnym statusem BRAF – HR=0,64 (95% CI: 0,47; 0,87).

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań

niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

#### Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600 E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

łącznie włączono 870 pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją. Mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Badanie wykazało statystycznie istotnie niższe o 51% ryzyko wystąpienia nowrotu (HR=0,49 (95% CI: 0,40; 0,59) u pacjentów stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą kontrolną.

Na podstawie 153 zgonów (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zgonów, szacowany współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50; p=0,000019). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq$  20%) dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Celem oszacowania konkurencyjności cenowej przyjęto następujące założenia:

- czas trwania terapii to 3 miesiące
- średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie 80 kg
- terapia trwa przez cały analizowany okres czasu
- nie uwzględniono kosztów podania leków
- dawkowanie poszczególnych leków przyjęto na podstawie ChPL
- ceny leków uwzględniono na podstawie najbardziej aktualnych danych DGL (październik 2018r.) oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem Opdivo, wynoszą około ██████. PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ. Uwzględniając cenę po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ koszty wynoszą odpowiednio około 69 tys. PLN i 113 tys. PLN.

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem Keytruda, uwzględniając cenę po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ wynoszą odpowiednio około 75 tys. PLN i 169 tys. PLN.

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekami Mekinist+Tafinlar, uwzględniając ceny po podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia MZ wynoszą odpowiednio około 92 tys. PLN i 184 tys. PLN.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych na około 400-500 pacjentów rocznie. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku przedstawione powyżej. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii adjuwantowej niwolumabem może wynieść od około 27,66 mln PLN (400 pacjentów rocznie) do około 34,57 mln PLN (500 pacjentów rocznie) dla 3-miesięcznej terapii oraz od około 106,68 mln PLN do około 133,35 mln PLN dla rocznej terapii.

### *Ograniczenia analizy*

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 1 dokument polski oraz 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji (ang. malignant melanoma of skin):

- Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017
- European Dermatology Forum (EDF) the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015
- NICE 2015 i 2019
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2019

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Wszystkie rekomendacje oprócz jednej NICE 2015 wymieniają niwolumab jako uzupełniającą opcję leczenia. Być może wytyczne NICE 2015 nie wyszczególniły niwolumabu ze względu na datę publikacji tych dokumentów. Polskie Stanowisko ekspertów 2017 wyszczególniło ostatnio opublikowane wyniki badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków. Wniosek z badania był taki, że niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza okazała się kombinacja tych leków. Takie wnioski są zawarte także w innych odnalezionych rekomendacjach m.in. NCCN 2019, czy ESMO 2015. Jednak rekomendacje polskie nie ma zawierają jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2019 zalecają najbardziej aktualne opcje leczenia uzupełniającego (adjuwantowego): niwolumab, pembrolizumab, dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub obserwację pacjenta. Rekomendacje wyszczególniają także adjuwantową radioterapię dla pacjentów po całkowitej resekcji w III stadium czerniaka jako opcję leczenia.



### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5628.2018.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2019 z dnia 5 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające oraz raportu nr OT.422.14.2019 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych